

Aus der Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universität Rostock
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge- Schomburg

**Einfluss von niedrig dosiertem Dopamin und Dopexamin auf die
Splanchnikusperfusion während und nach aortokoronarer
Bypass- Operation unter Einsatz der Herz- Lungen- Maschine**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Claudia Sabine Hengstl
geb. am 15.02.1973 in Marburg
aus Rostock

Rostock 2008

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Thomas Scheeren

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Andreas Liebold

3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Christian Lehmann

Tag der Promotionsverteidigung: 28.05.2008

Inhaltsverzeichnis

Glossarium und Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	8
2. Grundlagen.....	11
2.1 Definition der Begriffe.....	11
2.2 ACB- Operation unter Verwendung der HLM	12
2.3 Splanchnikusperfusion und SIRS.....	13
2.3.1 <i>Perfusion des Splanchnikusgebietes</i>	13
2.3.2 <i>Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom SIRS</i>	15
2.3.3 <i>Störungen der Makro- und Mikrozirkulation bei</i> <i>herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der HLM.....</i>	17
2.4 Katecholamine	18
2.4.1 <i>Dopamin</i>	18
2.4.2 <i>Dopexamin</i>	21
3. Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Tonometrie	24
3.3 Doppelindikatoreddilution.....	25
3.4 Narkoseführung, Katheter und Messverfahren	27
3.5 Messvariablen	28
3.6 Ablauf.....	30
3.7 Statistische Methoden.....	32
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Beschreibung des Kollektivs	34
4.2 Konstanthaltung des Intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI)....	35
4.3 Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck.....	36
4.4 Herzzeitvolumen (HZV) und Cardiac Index (CI).....	38
4.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR).....	40
4.6 Sauerstofftransport- und Sauerstoffverbrauchsindex (DO ₂ I, VO ₂ I)	41

4.7 Tonometrie.....	43
4.8 Plasmadisappearance- Rate von Indocyaningrün (PDR_{ICG})	45
4.9 Komplikationen	46
4.10 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....	47
5. Diskussion.....	49
5.1 Begründung des Studiendesigns	50
5.1.1 <i>Dreiarmlige, placebokontrollierte Doppelblindstudie</i>	50
5.1.2 <i>Wahl der Messzeitpunkte</i>	50
5.2 Intraoperative Bedingungen: HLM und Hypothermie	51
5.3 Messvariablen.....	52
5.3.1 <i>Volumenstatus und Kreislaufvariablen</i>	52
5.3.2 <i>Systemischer Widerstand</i>	53
5.3.3 <i>Minderperfusion im Splanchnikusgebiet: Die Parameter ΔpCO_2 und PDR_{ICG}</i>	53
5.4 Dopamin und Dopexamin.....	55
5.4.1 <i>Dosierung von Dopamin</i>	55
5.4.2 <i>Dosierung von Dopexamin</i>	56
5.5 Methodenkritik.....	57
5.5.1 <i>Tonometrie</i>	57
5.5.2 <i>Methodenkritik PDR_{ICG}</i>	58
5.6 Diskussion der Ergebnisse.....	59
5.6.1 <i>Konstanthaltung von Kreislaufvariablen und ITBVI</i>	59
5.6.2 <i>Sauerstofftransportindex und Sauerstoffverbrauchsindex</i>	60
5.6.3 <i>ΔpCO_2</i>	61
5.6.4 <i>Plasmadisappearance- Rate von ICG</i>	63
6. Zusammenfassung	66
7. Literatur	69
8. Anhang.....	82
9. Thesen	83

Glossarium und Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ACB- OP	Aortokoronare- Bypass- Operation
APACHE II- Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Objektive Erfassung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten
Baseline	Ausgangswert
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CavO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
CI	Cardiac Index, Herzindex
Cla	Cardiac Index, arteriell gemessen
Clearance	Bezeichnung für diejenige Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanzmenge befreit wird
Cleveland- Score, modifizierter	Summenscore zur Erfassung des operativen Risikos für kardiochirurgische Eingriffe
cm	Centimeter
COLD	Circulation - O ₂ - Sättigung - Lungenwasser- Diagnosesystem
DA	Dalton
DO ₂ I	Sauerstofftransportindex
dyn	Einheit der Kraft. 1dyn = 10 ⁻⁵ Newton
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfleistung)
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
f	Frequenz
Fa.	Firma
FDa	Farbstoffdilution
g	Gramm
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
h	Stunde
HAES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz- Lungen- Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
HZVa	Herzzeitvolumen, arteriell gemessen
ICG	Indocyaningrün
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
Low- dose	Niedrig dosiert
m	Männlich
M	Messzeitpunkt
m ²	Quadratmeter

MAP	Mittlerer systemarterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MTt	Mean transit time
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl der Patienten
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
Outcome	Ergebnis
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschluss- Druck
PDR	Plasma disappearance rate
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
piCO ₂	Gastraler mukosaler pCO ₂
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom
STH	Somatotropes Hormon
SVR	Systemischer Kreislaufwiderstand
SVRI	Systemischer Kreislaufwiderstandsindex
t	Zeit
t _{1/2}	Halbwertszeit
TBVI	Thorakaler Blutvolumenindex
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
U/l	Units pro Liter
V.	Vena
VO ₂ l	Sauerstoffverbrauchsindex
Vv.	Venae
w	Weiblich
ZVD	Zentralvenöser Druck
γGT	Gamma- Glutamyl- Transferase
ΔpCO ₂	Differenz von arteriellem und gastralem mukosalen pCO ₂
μ	mikro

Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Variablen, Berechnungsformel und Kommentar für die durch die COLD®- Messung erhaltenen studienrelevanten Messwerte.....	29
Tabelle 2:	Angaben über Alter, Gewicht, Ejektionsfraktion, Aortenklemmzeit und Dauer der extrakorporalen Zirkulation.....	34
Tabelle 3:	Intrathorakaler Blutvolumenindex.....	35
Tabelle 4:	Herzfrequenz.....	36
Tabelle 5:	Arterieller Mitteldruck.....	37
Tabelle 6:	Herzzeitvolumen und Cardiac Index.....	38
Tabelle 7:	Systemischer Widerstand.....	40
Tabelle 8:	Sauerstofftransportindex.....	41
Tabelle 9:	Sauerstoffverbrauchsindex.....	42
Abbildung 1:	ΔpCO_2	44
Abbildung 2:	Plasmadisappearance- Rate von ICG.....	46

1. Einleitung

Jährlich werden in Deutschland ca. 59000¹ aortokoronare Bypassoperationen unter Verwendung der Herz- Lungen- Maschine (kardiopulmonaler Bypass) durchgeführt. Bei einer erheblichen Zahl von Patienten – der Literatur nach zu urteilen deutlich über 50% - kann nach der Operation eine systemische Entzündungsreaktion (Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom - SIRS) beobachtet werden.

Eine peri- oder postoperative Ischämie im Hepato- Splanchnikusgebiet gilt neben der Ischämie von Herz und Lunge als ein wichtiger pathogenetischer Faktor einer systemischen inflammatorischen Reaktion. Die regionale Minderperfusion führt zu einer erhöhten Permeabilität der Darmwand und begünstigt die Translokation von Bakterien und Endotoxinen aus dem Darmlumen ins Blut. Mögliche Folge ist ein sekundäres Multiorganversagen. Die perioperative Ischämie im Splanchnikusgebiet entgeht dem Routinemonitoring der Kreislaufvariablen; es existiert kein spezifischer Marker, der eine drohende Minderperfusion anzeigen kann.

Ein Ansatz zur perioperativen Prophylaxe und Therapie der intestinalen Ischämie besteht in der Optimierung der Volumentherapie und in der Anwendung vasoaktiver Substanzen, die gezielt die Perfusion des Hepato- Splanchnikusgebietes verbessern sollen. Diese vasoaktiven Substanzen sind u.a. endogene oder synthetische Katecholamine, die ihre Wirkung über dopaminerge bzw. β - Rezeptoren entfalten.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die prophylaktische Gabe niedrig dosierter, intestinal vasodilatierend wirkender dopaminerge Katecholamine perioperativ einen günstigen Einfluss auf die Splanchnikusperfusion hat. Das Studiendesign entspricht einer dreiarmligen, placebokontrollierten und randomisierten prospektiven Doppelblindstudie.

¹ Bezugsjahr 2006

In dieser Studie erhielten Patienten während und nach aortokoronarer Bypass- Operation niedrig dosiertes Dopamin, Dopexamin oder Placebo in standardisierter Form. Die systemische Hämodynamik sollte dabei möglichst wenig beeinflusst werden. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Katecholaminwirkung war ein ausgeglichener Volumenstatus.

Für die Beurteilung der Hepato- Splanchnikusperfusion wurden die gastrale Tonometrie und die hepatische Farbstoffelimination herangezogen. Die Differenz zwischen arteriellem und tonometrisch ermitteltem, gastralem mukosalem $p\text{CO}_2$ ($\Delta p\text{CO}_2$) wird als Marker der Splanchnikusperfusion angesehen. Die Plasmadisappearance- Rate des Farbstoffes Indocyaningrün (PDR_{ICG}) findet als Marker der Leberperfusion und Leberfunktion Anwendung.

Für die Studie ließen sich folgende Ziele und Fragestellungen formulieren:

1. Beeinflusst die prophylaktische Gabe von niedrig dosiertem Dopamin bzw. niedrig dosiertem Dopexamin das $\Delta p\text{CO}_2$ und die PDR_{ICG} als Marker der Splanchnikusdurchblutung?
2. Unterscheidet sich die Wirkung einer prophylaktischen Infusion von niedrig dosiertem Dopamin auf das $\Delta p\text{CO}_2$ und die PDR_{ICG} als Parameter der Splanchnikusdurchblutung gegenüber der Wirkung einer prophylaktischen Gabe von niedrig dosiertem Dopexamin?
3. Welches der Studienmedikamente zeigt das günstigere Wirkungsprofil?

Für die Beantwortung dieser Fragen wird im Folgenden neben der Beschreibung der Studie an sich und der kritischen Diskussion der Ergebnisse auf das Konzept der Entstehung von SIRS und Sepsis eingegangen. Die Besonderheiten der Makro- und Mikrozirkulation unter Verwendung der Herz- Lungen- Maschine und der Ablauf einer Bypass-

Operation werden ebenso beleuchtet wie Wirkungsweise und Wirkungsprofile der Katecholamine. Auf das Prinzip der Tonometrie und der Messung der PDR_{ICG} wird ausführlich eingegangen. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden schließlich im Kontext der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen diskutiert.

2. Grundlagen

2.1 Definition der Begriffe

- SIRS (Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom):
gemäß der Konsensuskonferenz von 1992 [Bone et al. 1992] bezeichnet SIRS eine allgemeine Entzündungsreaktion des Körpers auf Stimuli unterschiedlicher Genese wie Traumata, Verbrennungen, Operationen und nichtinfektiöse Entzündungsreaktionen. Ein SIRS ist charakterisiert durch das Auftreten von 2 oder mehr der folgenden Symptome:
 - Körpertemperatur $> 38,0^{\circ}\text{C}$ oder $< 36,0^{\circ}\text{C}$
 - Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
 - Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $p_a\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
 - Leukozyten $> 12.000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife Formen.
[Taylor 1996]
- Sepsis
Als Sepsis bezeichnet man eine Entzündungsreaktion mit infektiöser Beteiligung. Auch hier sind 2 oder mehr der unter SIRS genannten Symptome zwingend. Es handelt sich also um ein SIRS mit infektiöser Ätiologie, d.h. Erregernachweis.
- Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS)
Das MODS ist als Dysfunktion von zwei oder mehr Organen definiert.
- Multiorganversagen (MOV)
Als Multiorganversagen wird ein Versagen von 2 oder mehr Organen bezeichnet. Dem Organversagen kann eine Dysfunktion vorausgehen.
- Herz- Lungen- Maschine (HLM): Gerät, das durch die Errichtung eines extrakorporalen Kreislaufs chirurgische Eingriffe am offenen und blutleeren Herzen ermöglicht [Pschyrembel 1998].

- Extrakorporale Zirkulation (EKZ) = kardiopulmonaler Bypass: mit dem Blutkreislauf verbundenes, blutführendes künstliches System außerhalb des Körpers zur Aufrechterhaltung des Gesamtkreislaufs [Pschyrembel 1998].
- ACB- Operation: aortokoronare Bypassoperation. Von der Aorta wird mit Hilfe eines venösen oder arteriellen Gefäßtransplantates eine Verbindung zu einer Koronararterie hergestellt.

2.2 ACB- Operation unter Verwendung der HLM

Aortokoronare Bypassoperationen können häufig nur am nicht schlagenden Herzen durchgeführt werden. Herz und Lungen müssen dafür aus dem Körperkreislauf ausgeschaltet werden. Dies ist mit Hilfe der Herz- Lungen- Maschine (HLM) möglich.

Der chirurgische Zugang zum Herzen erfolgt in der Regel über eine mediane Sternotomie bei auf dem Rücken gelagertem Patienten. Die Koronarstenosen werden mit autologen Transplantaten der V. saphena magna überbrückt, häufig ist auch die Verwendung einer A. mammaria interna oder einer A. radialis als freies Transplantat möglich.

Nach Präparierung der Venen- Transplantate und ggf. der A. mammaria interna/ A. radialis muss das Blut der Patienten vor Anschluss der HLM heparinisiert werden. Es erfolgt eine Kanülierung des rechten Herzhohes für den venösen Schenkel der HLM sowie die aortale Kanülierung für die arterielle Seite. Das Blut fließt aus dem rechten Herzen in die HLM und wird über die Aorta mit Hilfe von Rollerpumpen wieder dem Körperkreislauf zugeführt. Wenn die Perfusion unter HLM das volle Herzzeitvolumen (HZV) erreicht, ist die Beatmung des Patienten nicht erforderlich, die Oxygenierung des Blutes erfolgt ausschließlich über die HLM. Während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist der Blutfluss zu den Organen erniedrigt, so dass zur Senkung des Sauerstoffbedarfs der Organe oft eine Hypothermie angewendet wird. Über einen

Wärmeaustauscher wird die Temperatur des Blutes herabgesetzt und der Patient auf ca. 32° C gekühlt. Die aus der HLM- Priming- Füllung² resultierende Hämodilution führt zu verbesserten Fließeigenschaften des Blutes unter Kältebedingungen mit konsekutiver Verringerung der Bluttraumatisierung. Auch bei normalem HZV herrscht durch die fehlende Pulsatilität des Flusses ein unphysiologischer Zustand.

Nach Klemmung der Aorta wird kardioplegische Lösung (K⁺- Plegie) zum Schutz des Organs über die Aortenwurzel in die Koronarien infundiert. Nach Anschluss des koronarseitigen Bypasses wird für das Annähen der aortalen Anschlüsse die Aorta nur noch partiell ausgeklemmt.

Die Entwöhnung von der HLM erfolgt nach Wiedererwärmung des Patienten. Flimmert das Herz nach Wiedererwärmung, wird defibrilliert. Optimierung des Elektrolythaushaltes, ein ausgeglichener Volumenstatus und gegebenenfalls eine Erhöhung der Herzfrequenz mit Hilfe eines externen Schrittmachers erleichtern die Entwöhnung von der HLM. Ist so das Abtrainieren von der Maschine nicht möglich, wird zur kardialen Unterstützung ein positiv inotrop wirkendes Katecholamin eingesetzt. Während der Entwöhnungsphase wird der Patient wieder beatmet. Zum Abgang von der HLM erhalten die Patienten Protamin zur Antagonisierung der Heparinwirkung und 4- (Aminomethyl)benzoesäure.

2.3 Splanchnikusperfusion und SIRS

2.3.1 Perfusion des Splanchnikusgebietes

Zum Splanchnikusgebiet zählen Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Pankreas und Milz. 20 - 25% des systemischen Blutflusses entfallen auf die Splanchnikusperfusion mit einer Sauerstoffaufnahme von 50 - 60 ml/min [Hachenberg et al. 1999].

² Unter Priming- Füllung versteht man das Auffüllen des Schlauchsystems der HLM vor Anschluss an den Patienten, um Luftembolien zu vermeiden und um das zirkulierende Volumen an den größeren Kreislauf anzupassen. Hierzu werden - je nach Klinik – verschiedene Flüssigkeiten (z.B. kolloidale und/ oder kristalloide Lösungen oder auch Blutbestandteile) verwendet.

Die arterielle Versorgung von Leber, Milz, Magen und Pankreas erfolgt über den Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis. Ileum, Jejunum, Colon ascendens und Colon transversum werden durch Äste der A. mesenterica superior aus der Aorta abdominalis versorgt. Colon descendens, Colon sigmoideum und Rectum werden aus der A. mesenterica inferior gespeist, die ebenfalls aus der Aorta abdominalis abgeht. Die venöse Drainage des Splanchnikusgebietes erfolgt über die V. portae. Die Leber wird dual über die A. hepatica und die V. portae versorgt, ihre venöse Drainage verläuft über die Vv. hepaticae [Schmidt, Thews 1993]. Der Blutfluss im mikrovaskulären Bett der Leber wird über glatte Muskelzellen der Arteriolen und präkapilläre Sphinkteren geregelt, die u.a. durch nervöse Stimuli, Metabolite und vasoaktive Substanzen angesprochen werden [Rappaport 1973]. Der Blutfluss im Splanchnikusgebiet wird durch intrinsische und extrinsische Mechanismen reguliert. Intrinsische Faktoren umfassen lokale Reflexe und lokale vasoaktive Substanzen sowie metabolische und myogene Mechanismen. Die extrinsische Kontrolle besteht in systemischen hämodynamischen Anpassungsreaktionen, zirkulierenden vasoaktiven Substanzen und sympathischer Innervation [Takala 1996].

Ein SIRS wird durch die anatomischen Verhältnisse der Blutversorgung von Dünndarm und Leber begünstigt. Die Vulnerabilität der Dünndarmmukosa gegenüber einer Minderperfusion wird verursacht durch den ungünstigen rechtwinkligen Abgang der Arteriolen zu den Zotten und durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruckgradienten an der Zottenbasis: hier kann es durch eine Diffusion von Sauerstoff aus der Arteriole zur begleitenden Venole kommen (sog. countercurrent- exchange) mit der Folge eines relativ geringen Sauerstoffpartialdruckes an der Zottenspitze. Der Gradient des Sauerstoffpartialdruckes verhält sich invers zum Blutfluss [Takala 1996]. Hinzu kommt, dass der Hämatokrit aufgrund des steilen Abgangs der Arterie in die Zotte abnehmen kann [Lundgren et al. 1978, Rensing et al. 2001], denn durch diesen strömungstechnisch

ungünstigen Abgang fließt überwiegend Plasma in die Zottenarteriolen. Dies kommt bei niedrigen Perfusionsdrücken besonders zum Tragen.

Bei einem Abfall der Pfortaderdurchblutung kommt es konsekutiv zu einem Anstieg der Durchblutung der A. hepatica (sog. hepatic arterial buffer response). Dadurch steigt das O₂- Angebot für die Leber bei höherem pO₂ in der A. hepatica im Vergleich zum pO₂ in der V. portae. Dieser Kompensationsmechanismus scheint unter anhaltender systemischer Hypotension jedoch zu versagen und könnte das frühe Auftreten des Organversagens unter diesen Bedingungen erklären [Jakob 2003, Takala 1996].

2.3.2 Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom SIRS

Das SIRS ist nach der amerikanischen Konsensuskonferenz definiert als eine allgemeine entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Traumata [Bone et al. 1992], die mit einer Minderperfusion von Organen einhergehen. Eine Minderperfusion kann z.B. bei einem großen chirurgischen Eingriff, im Rahmen eines unfallbedingten Polytraumas oder auch durch die Verwendung einer Herz- Lungen- Maschine entstehen. Die in der Definition enthaltenen Begriffe ‚allgemein‘ und ‚entzündlich‘ beziehen sich dabei auf eine unspezifische, den ganzen Körper betreffende mediatorenvermittelte Abwehrreaktion. Im Gegensatz zur Sepsis handelt es sich beim SIRS um eine Entzündung ohne mikrobielle Infektion. Die Häufigkeit des SIRS wird nach einer Studie von Kern an über 3000 Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff auf rund 77% beziffert [Kern 2001]. Etwa ein Drittel der Patienten mit SIRS entwickeln im weiteren Verlauf eine Sepsis. Eine Multiorgandysfunktion oder ein Multiorganversagen können die Folge eines SIRS oder einer Sepsis sein [Brun- Buisson 2000].

Als ein Triggermechanismus für ein SIRS wird eine Darmischämie angesehen [Baue 1993]. Die Darmischämie kann wiederum Folge einer Hypovolämie oder einer Herzinsuffizienz oder eines akuten

Gefäßverschlusses sein. Bei Hypovolämie oder Herzinsuffizienz kommt es zu einer Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße im Rahmen der systemischen Kompensationsreaktion.

Eine Abnahme der Splanchnikusperfusion kann mit einer Mediatorenausschüttung einhergehen. Durch deren vasoaktive Wirkung sinkt der periphere Widerstand und eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet wird zusätzlich begünstigt. Das wiederum hat Auswirkungen auf die Mikrozirkulation und ihre Kontrolle (humorale Regulation und Autoregulation) mit der Gefahr einer Stase in der mikrovaskulären Strombahn: durch die Öffnung arteriovenöser Shunts wird ein Missverhältnis zwischen Stoffwechsel- und O₂- Versorgung verursacht. Metabolisch aktive Regionen werden nicht ausreichend perfundiert, es kommt zum anaeroben Stoffwechsel mit Laktatproduktion [Hachenberg et al. 1999]. Die Mediatorenausschüttung erhöht die Permeabilität der Mukosa, was zu einer weiteren Mediatorenausschüttung führt und so das SIRS unterhält mit der Gefahr der Ausbildung eines septischen Krankheitsbildes. Neben Interleukinen, hier insbesondere Interleukin 6, und TNF- alpha, kommt es, offenbar vorwiegend durch gramnegative Keime vermittelt, auch zur Einschwemmung von Lipopolysacchariden, von denen im Tiermodell gezeigt werden konnte, dass sie das klinische Bild einer Sepsis hervorrufen [Pugin 1994, Cremer et al. 1996, McNicol et al. 1999, Berendes et al. 1997]. Auch Endothelzellen scheinen in der Entstehung der Entzündungsreaktion und Sepsis eine besondere Rolle zu spielen. Endothelzellen werden durch einen löslichen Komplex von Lipopolysacchariden und CD- 14- Rezeptoren oder durch von Monozyten begleitete Zytokine stimuliert und reagieren mit einer Ausschüttung von Interleukin 6 und 8 und Adhäsionsmolekülen für Leukozyten. Die löslichen Lipopolysaccharidkomplexe und die Zytokine führen direkt zu einer erhöhten Permeabilität der Endothelien [Pugin 1994]. Über die Expression von Leukozyten- Adhäsionsmolekülen wird auch die Gerinnungskaskade aktiviert [Esmon et al. 1999]. Hinzu kommt natürlich, dass der

Gastrointestinaltrakt selber als ‚undrained abscess‘ die Entwicklung eines Multiorganversagens verursachen oder unterhalten kann [Marshall et al. 1993].

2.3.3 Störungen der Makro- und Mikrozirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der HLM

Die Kaskade der Endotoxinämie und Bakteriendiapedese durch die ischämische Mukosa des Darms kann durch verschiedene Stimuli angestoßen werden. Dazu zählt auch der herzchirurgische Eingriff an sich mit Einsatz der Herz- Lungen- Maschine [Ohri et al. 1993, Baue 1993, Jakob 2003, Hall 1997, Ohri et al. 1994, Ohri et al. 2006, Johnston 2000]. Durch die intraoperativen Bedingungen der Hypothermie und der fehlenden Pulsatilität des Blutflusses unter HLM ist der systemische Blutdruck insgesamt erniedrigt. Die makrovaskuläre Zirkulation ist vermindert. So nimmt z.B. der hepatische Blutfluss unter hypothermer Operationsbedingung im Durchschnitt um 20% ab [Jakob 2003]. Auch im Tierversuch ist eine Abnahme des hepatischen Blutflusses gezeigt worden [Ohri et al. 1994, Tao et al. 1995]. Mit der Verminderung der makrovaskulären Zirkulation nimmt auch die mikrovaskuläre Durchblutung ab. Zur Vermeidung einer Hypoxie bleiben dem Organismus nur die Steigerung des Herzzeitvolumens und die Erhöhung der Sauerstoffextraktion [Bauer 2003]. Mindestens ersterer Mechanismus ist jedoch unter Bedingungen der EKZ nur eingeschränkt möglich. Die Kapazität der intestinalen Autoregulation ist schwach ausgeprägt, so dass bei Abfall des arteriellen Druckes der intestinale Blutfluss trotz einer vasodilatatorischen Antwort abnimmt. Die inadäquate mukosale Perfusion erhöht die intestinale mukosale Permeabilität [Takala 1996]. Die Menge an freigesetzten Endotoxinen steht in Korrelation mit der Aortenklemmzeit und dem Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung. Zumindest im Tierversuch gab es Hinweise, dass die Endotoxinämie zu einer weiteren

Verminderung der mukosalen Oxygenierung beiträgt [Nöldge- Schomburg et al. 1996].

Hinzu kommt, dass während der EKZ Herz und Lunge nicht perfundiert werden. In dieser Ischämiephase fallen Mediatoren an, die in der Reperusionsphase in den Kreislauf geschwemmt werden. Diese Mediatoren können einen Reperusionsschaden verursachen, der definiert ist als pathologischer Prozess, der über den vorbestehenden ischämisch bedingten Schaden hinausgeht. Für die Leber sind vorbestehende Lebererkrankungen und die Dauer der Ischämiezeit als weitere Faktoren für das Ausmaß der Organschädigung im Rahmen der Reperfusion beschrieben [Paparella et al. 2002, Pannen 2002].

Als weitere Faktoren, die die mikrovaskuläre Zirkulation beeinträchtigen, sind der Fremdflächenkontakt am Schlauchsystem der HLM durch Traumatisierung der Zellen und veränderte Blutgerinnungseigenschaften zu nennen [Thorén et al. 2001, Hall 1997].

Eine gastrointestinale Beeinträchtigung nach EKZ tritt bei 0,6 - 2% der Patienten klinisch in Erscheinung. Die Letalitätsrate liegt hier bei 12 - 67% [Ohri et al. 1993].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es unter Verwendung der HLM bei kardiochirurgischen Eingriffen zu relevanten Störungen der Makrozirkulation durch die Hypoperfusion sowie zu Störungen der Mikrozirkulation durch Einschränkungen der Autoregulation der Gefäße kommt. Die HLM, die Hypothermie und die Reperfusion begünstigen die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren und kompromittieren die Splanchnikusperfusion auf mikro- und makrovaskulärer Ebene.

2.4 Katecholamine

2.4.1 Dopamin

Dopamin (3,4- Dihydrophenylethylamin) ist ein im Körper synthetisiertes Katecholamin. Es findet sich in sympathischen Neuronen und im

Nebennierenmark. Im Zentralen Nervensystem ist Dopamin Transmitter an Synapsen der Basalganglien, des limbischen Systems und der Hypophyse.

Zur Synthese von Dopamin benötigt der Körper Tyrosin. Mittels Hydroxylierung wird Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (Dopa). Über Decarboxylierung wird aus Dopa Dopamin gebildet, das über einen aktiven Transportmechanismus aus dem Plasma in Vesikel des Nebennierenmarkes und der postganglionären Neurone eingeschleust wird. Dopamin ist die Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin.

Die Metabolisierung erfolgt über die Monoaminoxidase (MAO) und die Catechol- O- methyltransferase (COMT). Die MAO befindet sich in der äußeren Mitochondrienmembran in den meisten Zellen. Der Abbau der Katecholamine erfolgt mittels Desaminierung zum Aldehyd, welches zu 3,4- Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) oxydiert wird. Der weitere Abbau wird durch die COMT katalysiert. Endprodukt ist die Homovanillinsäure, welche mit dem Urin ausgeschieden wird.

Als Pharmakon wird Dopamin (4- [2- Aminoethyl]brenzcatechin) in Form von Dopamin- Hydrochlorid exogen zugeführt. Wegen der kurzen Halbwertszeit von 1 - 5 Minuten wird es kontinuierlich intravenös appliziert (vgl. Fachinformation Dopamin).

Wirkungen

Dopamin entfaltet seine Wirkung über die Interaktion an dopaminergen und adrenergen Rezeptoren. Es sind 5 Dopaminrezeptoren bekannt, die sich bezüglich ihrer pharmakologischen Eigenschaften in zwei Gruppen einteilen lassen: zur Gruppe 1 gehören die Rezeptoren D1 und D5 und zur Gruppe 2 die Rezeptoren D2, D3 und D4. Dopamin wirkt auf beide Gruppen. D1- Rezeptoren finden sich an glatten Muskelzellen von Nierengefäßen. D2- Rezeptoren befinden sich im Corpus striatum (Hemmung der cholinergen Interneurone) und im Hypophysenvorderlappen (Hemmung der Prolaktinfreisetzung).

Stimulierung der D₂- Rezeptoren in der Area postrema führen zu Erbrechen [Forth et al., S. 116 ff].

Dopamin wirkt darüber hinaus auf α_1 -, α_2 - und β_1 - Rezeptoren, jedoch kaum auf β_2 - Rezeptoren. Die Wirkung auf diese Rezeptoren ist dosisabhängig:

In niedriger Dosierung von $0,5 - 3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ werden vor allem dopaminerge Rezeptoren stimuliert, was zu einer Vasodilatation in Niere und Splanchnikusgebiet führt [Forth et al., S 169 ff].

In mittlerer Dosierung von $3 - 5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ werden zusätzlich β_1 - Adrenozeptoren stimuliert. Es kommt zu einem Anstieg von Myokardkontraktilität, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen. Der arterielle und der pulmonalarterielle Druck steigen ebenfalls an [Forth et al., S 169 ff, Schütz et al. 2000].

Ab einer Dosierung von $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ macht sich die zunehmende Wirkung auf α - Adrenozeptoren bemerkbar. Der systemische Widerstand steigt. Die direkte Wirkung des Dopamins wird indirekt über die Freisetzung von Noradrenalin unterstützt. Bei Dosierungen $> 10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ überwiegt die α - Wirkung. Der systemische Widerstand steigt weiter an, die Nierenperfusion nimmt ab. Über die noch bestehende β_1 - Wirkung wird eine weitere Steigerung von Herzzeitvolumen und Herzfrequenz hervorgerufen, was zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf führt. In mittlerer und hoher Dosierung bewirkt Dopamin einen Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten ebenfalls dosisabhängig auf. Mit zunehmender Dosis kann es zum Auftreten von Sinustachykardien, supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien kommen. Pectanginöse Beschwerden können durch die Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs provoziert werden [Larsen et al., S. 192]. Die vasokonstriktorische Wirkung kann zu Durchblutungsstörungen in der

Peripherie führen. Im höheren Dosisbereich ist durch die zunehmende vasokonstriktorische Wirkung eine Minderung der Nieren- und Splanchnikusperfusion möglich. Auch in niedrigen Dosierungen wird eine Störung im endokrinen Hypophysenstoffwechsel beschrieben mit Auswirkungen auf Prolaktin, STH- und TSH- Stoffwechsel [Schütz et al. 2000].

Indikationen

Gemäß den Leitlinien der intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten ist die Gabe von Dopamin zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz bei einer bestehenden Hypotension indiziert. Dopamin wird nach wie vor aufgrund der relativ großen therapeutischen Sicherheit zur Entwöhnung von der Herz- Lungen- Maschine nach kardiopulmonalem Bypass eingesetzt. Die Prophylaxe eines akuten Nierenversagens mit niedrig dosiertem Dopamin gilt jedoch inzwischen als obsolet.

2.4.2 Dopexamin

Dopexamin (4-{2-[6-(Phenylamino)hexylamino]ethyl}brenzcatechin) ist ein synthetisches Katecholamin mit dopaminähnlicher Wirkung. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von 7 Minuten, so dass eine kontinuierliche Applikation erforderlich ist.

Wirkungen

Dopexamin wirkt an dopaminergen und adrenergen Rezeptoren. Im Vordergrund steht die Wirkung auf β_2 - und D1- Rezeptoren. Der Einfluss auf β_1 - Rezeptoren ist gering ausgeprägt und wird eher indirekt über eine Freisetzung von Noradrenalin und eine Hemmung der Wiederaufnahme körpereigener Katecholamine hervorgerufen. Die Wirkung auf β_2 - Rezeptoren führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz und der

Kontraktilität. Dopexamin wird über D1- Rezeptoren eine Verbesserung der Splanchnikusperfusion durch Erhöhung des Blutflusses und bessere Perfusion der Mukosa zugeschrieben, das Sauerstoffangebot im Splanchnikusgebiet steigt. Die Wirkung auf D2- Rezeptoren soll nur gering ausgeprägt sein [Schütz et al. 2000, Smith et al. 1988].

Unerwünschte Wirkungen

Als häufige Nebenwirkungen werden Tachykardien und Tachyarrhythmien sowie Extrasystolen genannt. Eine vorbestehende Angina- pectoris-Symptomatik kann sich verschlechtern. Im höheren Dosisbereich kann es zu hypotensiven Reaktionen mit reflektorischem Anstieg der Herzfrequenz kommen. Übelkeit und Erbrechen werden ebenfalls bei höheren Dosen beobachtet. In seltenen Fällen führt die Gabe von Dopexamin zu einer reversiblen Thrombozytopenie und zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes. Selten kommt es zu einem Anstieg des pulmonalkapillären Wedge- Drucks (PCWP), dies allerdings vorzugsweise bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder nach Mitralklappenersatz (vgl. Fachinformation Dopexamin).

Indikationen

Dopexamin wird zur Behandlung einer akuten schweren Herzinsuffizienz bei Versagen der konventionellen Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt [vgl. Fachinformation, Rote Liste]. Eine einschleichende Dosierung mit $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mit einer Steigerung bis maximal $2 - 4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ wird empfohlen [Schütz et al. 2000].

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde als prospektive und randomisierte dreiarmlige Doppelblindstudie durchgeführt. An der Studie nahmen 34 Patienten (31m/ 3w) im Alter von 45 bis 76 Jahren ($62,8 \pm 8,2$) teil. Das Patientenkollektiv wurde per Zufallsprinzip auf drei Gruppen verteilt, wobei je eine Gruppe Dopamin, Dopexamin oder Placebo erhielt. Rekrutiert wurde das Kollektiv aus Patienten der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Rostock, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten.

Eingeschlossen waren Patienten über 18 Jahre, die nach dem modifizierten Cleveland- Score eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von $< 3\%$ aufwiesen. Die Ejektionsfraktion in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung war $> 0,4$.

Nicht an der Studie teilnehmen konnten Patienten, bei denen per se das Operationsrisiko durch instabile Angina pectoris, kürzlich erlittenen akuten Myokardinfarkt, Klappenfehler (ausgenommen Mitralklappeninsuffizienz I°), Hauptstammstenose $> 50\%$, linksventrikulären enddiastolischen Druck > 25 mmHg sowie linksventrikuläres enddiastolisches Volumen > 100 ml/m² erhöht war. Weitere Ausschlusskriterien waren Herzrhythmusstörungen, präoperative Gabe von Katecholaminen, manifeste renale oder hepatische Funktionseinschränkungen (Kreatinin > 130 µg/l oder GOT > 20 U/l, GPT > 23 U/l, γ GT > 28 U/l), periphere arterielle Verschlusskrankheit, gastrointestinale Vorerkrankungen sowie eine Jodallergie.

Alle Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch mindestens einen Tag präoperativ über den Ablauf der Studie sowie deren Nutzen und Risiken informiert. Die Einwilligung erfolgte schriftlich auf dem Studienaufklärungsbogen. Ein Rücktritt von der Studienteilnahme war

jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock (Ethikantrag- Nummer: II HV 08/2000).

Präoperativ wurden die Patienten der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Rostock bekannt gegeben. Hier erfolgte nach einem den Untersuchern nicht zugänglichen Randomisierungsplan die Zuordnung zu einer der drei Medikamentengruppen:

Gruppe 1: Dopamin (150 mg Dopamin/ 50 ml)

Gruppe 2: Dopexamin (50 mg Dopexamin/ 50 ml)

Gruppe 3: Placebo (50 ml NaCl 0,9%)

Die Dosierungen in der Perfusorspritze waren so festgelegt, dass - gleich welches Medikament gegeben wurde - die Infusionsgeschwindigkeit $0,03 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ KG betrug. Dopamin wurde mit einer Dosierung von $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ gegeben, Dopexamin mit $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

3.2 Tonometrie

Die Tonometrie wird zur Messung des gastralen mukosalen CO_2 -Partialdruckes (piCO_2) benutzt. Für die Messung des piCO_2 ist die Platzierung einer nasogastralen Sonde (TRIP[®] Tonometriekatheter) erforderlich, an deren Spitze sich ein Silikonballon befindet. Die Sonde ist mit einem Tonometer Tonocap TC- 200[®] (Datex- Ohmeda Division Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) verbunden. Nach einer Äquilibrationszeit von ca. 30 Minuten wird alle 10 Minuten der mukosale CO_2 - Partialdruck automatisch über das Tonocap TC- 200[®] gemessen. Hierfür füllt das Tonocap TC- 200[®] den Silikonballon mit ca. 5 ml Raumluft. Intraluminales CO_2 diffundiert in den Ballon, so dass nach einer Äquilibrationszeit der pCO_2 im Ballon dem intramukosalen pCO_2

entspricht. Zur Messung wird die Ballonfüllung automatisch in eine Messkammer aspiriert und analysiert.

Die Messung des piCO_2 bei kritisch kranken Patienten wird vor dem theoretischen Hintergrund durchgeführt, dass eine perioperativ erlittene Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes über eine Vasokonstriktion zu einer Ischämie der Mukosa und einem Anstieg des piCO_2 führt [Lebuffe et al. 2001]. Für stabilere Messwerte wird oft eine Differenz zwischen dem pCO_2 im arteriellen Blut und dem pCO_2 in der Magenmukosa gebildet, weil sich in diesem Falle Änderungen der alveolären Ventilation nicht auswirken.

Die frühere Anwendung von Tonometern mit Kochsalzlösung hat sich aufgrund einer großen Variabilität der Messwerte und einer zu langen Zeitdauer bis zum Erreichen des Equilibriums nicht durchgesetzt und scheint der Gastonometrie unterlegen [Lebuffe et al. 2001].

3.3 Doppelindikator dilution

Das PULSION COLD Z- 21[®] (Pulsion Medical System, München Deutschland) ermöglicht mittels transpulmonaler Farbstoff- und Thermodilution die Berechnung des kardiopulmonalen Blutflusses und der kardiopulmonalen Volumina. Für die Messung sind eine arterielle fiberoptische Temperaturmesssonde (z.B. in der A. femoralis) sowie ein zentralvenöser Zugang (z.B. in der V. jugularis interna) erforderlich. Eine kalte ($<10^\circ\text{C}$) Glucoselösung wird zügig zentralvenös appliziert und vermischt sich intravasal mit dem Blut. Der Temperaturverlauf und die Charakteristik der Dilutionskurve werden über die arteriellen Katheter ermittelt. Über die Kälte dilution lassen sich Aussagen zu HZV, intrathorakalem Blutvolumen und extravaskulärem Lungenwasser treffen [v. Spiegel et al. 1998]. Die Atmung hat bei der transpulmonalen Thermodilution durch einen längeren Messzyklus geringeren Einfluss auf die Messung als dies bei der pulmonalarteriellen Thermodilution der Fall

ist. Das über das PULSION COLD Z- 21[®] arteriell gemessene HZV (HZVa) spiegelt somit einen repräsentativen Mittelwert des Atemzyklus wider. Eine Mehrfachmessung ist daher nicht erforderlich [Reuter et al. 2005].

Der Farbstoff Indocyaningrün – ICG – (ICG- Pulsion[®]) ist ein jodhaltiger Indikator, der sich nach intravasaler Injektion sofort an Lipoproteine mit einem Molekulargewicht über 70.000 DA bindet. ICG verbleibt auch bei einem Kapillarleck im Gefäßsystem, so dass eine Beurteilung des totalen zirkulierenden Blutvolumens möglich ist.

ICG wird hepatisch eliminiert und in die Galle ausgeschieden. Daher ist eine indirekte Bestimmung der Leberfunktion über Ermittlung der Plasmadisappearance- Rate von ICG (PDR_{ICG}) möglich. Bei repetitiven Messungen der Plasmadisappearance- Rate von ICG, wie in dieser Studie praktiziert, müssen die Intervalle zwischen den Messungen ausreichend groß gewählt werden, um Fehler zu vermeiden, die durch das aus der vorangegangenen Messung noch im Blut zirkulierende ICG entstehen könnten [Birnbäum et al. 2003]. Bei intakter Leberfunktion gilt ein Messintervall von 20 - 30 Minuten als ausreichend lang [Orth et al. 2001].

ICG wird, um ein Ausfällen des Stoffes zu verhindern, nur mit nichtionischen Lösungen vermischt. In der vorliegenden Studie wurde 5%ige kalte Glucoselösung verwendet. Für Messungen des Leberfunktionsindex sowie des Totalen Blutvolumens ist eine Farbstoffkonzentration von mindestens 2 mg/ml der zu injizierenden Lösung erforderlich. Die injizierte ICG- Konzentration beträgt 0,3 mg/kg KG.

Das PULSION COLD Z- 21[®] kann drei Indikatorverdünnungskurven gleichzeitig erfassen: Thermodilution in der A. pulmonalis, Thermodilution im arteriellen System (z.B. A. femoralis) und die Farbstoffdilution im arteriellen System.

HZV- Messungen sind über die A. pulmonalis und über die A. femoralis möglich. Für die vorliegende Studie wurden Herzzeitvolumen und Cardiac

Index in der A. femoralis bestimmt, da hier die Beeinflussung durch die Atemphase geringer ist als bei einer Messung in der A. pulmonalis.

3.4 Narkoseführung, Katheter und Messverfahren

Zur Prämedikation wurde den Studienpatienten am Vorabend der Operation Lorazepam und Omeprazol per os, am Operationstag Midazolam und Omeprazol per os sowie Piritramid subcutan verabreicht.

Präoperativ erhielten alle Patienten einen peripheren intravenösen Zugang sowie das Standard- Monitoring für eine kardiochirurgische Operation (5-Kanal- EKG, Pulsoxymetrie, Zentraler Venenkatheter, Blasenkatheter, Temperaturmessung über eine ösophageale Sonde). Die Anlage der Katheter erfolgte am wachen Patienten im OP- Vorbereitungsraum. Den Studienpatienten wurde ein Katheter in die A. pulmonalis gelegt. Zur invasiven Blutdruckmessung und zur Abnahme arterieller Blutgasanalysen wurde eine 5- French- Schleuse in die A. femoralis eingeführt. Über diese wurde zur Erhebung der unten aufgeführten Parameter ein Pulsionskatheter (Pulsiocath, 4 F Oxymetrie, Thermo- Dye- Katheter, Pulsion Medical Systems) intraarteriell platziert und an das PULSION COLD Z- 21[®] angeschlossen.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Sufentanil, Etomidate und Cis- Atracurium, gefolgt von der orotrachealen Intubation. Aufrechterhalten wurde die Narkose mit Midazolam, Sufentanil und Cis- Atracurium, kontinuierlich über Perfusorspritzenpumpen appliziert.

Nach der Intubation wurde eine Tonometriesonde (TRIP[®] Tonometrikatheter 14 F mit Biofilteranschluss mit Levin- Magensonde, Datex- Ohmeda Division Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) nasogastral platziert und nach auskultatorischer Lagekontrolle an das Tonocap TC- 200[®] (Datex- Ohmeda Division Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) angeschlossen. Die Bestimmung des gastralen pCO₂

(piCO_2) erfolgte nach einer Äquilibrierungszeit von ca. 30 min automatisch alle 10 min über einen luftgefüllten, im Magen befindlichen Ballon.

Während der EKZ wurde eine maschinelle Perfusion von 100% des normalen HZV ($2,4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) angestrebt. Eine Regulation des Perfusionsdruckes erfolgte ausschließlich medikamentös. Der arterielle Mitteldruck der Patienten wurde während der EKZ zwischen 60 und 90 mmHg gehalten, korrigiert wurde gegebenenfalls durch Gabe von Noradrenalin bzw. Nitroprussid- Natrium. Zum Maschinenabgang wurde, falls erforderlich, als inotropes Medikament Adrenalin verwendet. Die Dauer der EKZ und der Aortenklemmzeit wurde jeweils dokumentiert.

Postoperativ verblieben alle Patienten bis zum nächsten Vormittag auf der Intensivstation. Die Extubation erfolgte auf der Intensivstation nach den üblichen Kriterien, also am wachen Patienten mit suffizienter Spontanatmung bei normotonen Kreislaufverhältnissen und wiedererreichter Normothermie.

3.5 Messvariablen

In der vorliegenden Studie wurden folgende Messwerte erhoben:

Herzfrequenz [min^{-1}]	=	HF
Mittlerer systemarterieller Druck [mmHg]	=	MAP
Mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]	=	MPAP
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]	=	PCWP
Zentralvenöser Druck [mmHg]	=	ZVD
Gemischt- venöse Sättigung [%]	=	SvO_2

Die Werte wurden mit einem Monitoringsystem (Typ HP- CMS M 1046) abgeleitet bzw. über eine Blutgasanalyse gemessen.

Tonometrisch ermittelte Variablen

Über die Tonometriesonde wurde der gastrale mukosale piCO_2 gemessen. Der arterielle pCO_2 wurde mittels Blutgasanalysen erhoben und schließlich die mukosal- arterielle pCO_2 - Differenz (ΔpCO_2) aus beiden berechnet.

Über das COLD®- System erhobene Variablen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die mit Hilfe der COLD- Messung erhaltenen Variablen mit Angabe der Berechnungsformel und einer Erläuterung.

Variablen		Formel	Kommentar
HZVa [l/min]	Herzzeitvolumen arteriell	$\text{HF} \cdot \text{Schlagvolumen/t}$	pro Minute vom linken Ventrikel ausgeworfene Blutmenge
$\text{CIa} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$	Cardiac Index arteriell	$\text{HZVa} / \text{m}^2 \text{ KOF}$	auf die Körperoberfläche bezogenes Herzzeitvolumen
ITBVI [ml/m ²]	Intrathorakaler Blutvolumenindex	$\text{HZVa} \cdot \text{MTt FDa} / \text{KOF}^3$	Parameter der kardialen Vorlast, bezogen auf die Körperoberfläche
$\text{PDR}_{\text{ICG}} [\%]$	Plasmadisappearance-Rate von ICG	$100 \cdot \ln 2 t_{1/2}^4$	gibt an, wieviel des injizierten Farbstoffs in einer Minute aus dem Blut eliminiert wird
$\text{DO}_2\text{I} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$	Sauerstoff-transportindex	$\text{CI} \cdot \text{CaO}_2^5$	gibt an, wieviel Sauerstoff pro Zeiteinheit der Körperperipherie zur Verfügung gestellt wird
$\text{VO}_2\text{I} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$	Sauerstoff-verbrauchsindex	$\text{CI} \cdot \text{CavO}_2^6$	gibt den Verbrauch an Sauerstoff im Körper an
SVRI [dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²]	Systemischer Kreislaufwiderstandsindex	$[(\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{HZVa}] \cdot 79,98$	gibt den Widerstand im Körperkreislauf an; in der vorliegenden Studie wurde der Absolutwert verwendet

Tabelle 1: Variablen, Berechnungsformel und Kommentar für die durch die COLD®- Messung erhaltenen studienrelevanten Messwerte.

HZVa, CIa, SVRI und ITBVI sind Kenngrößen der Kreislauffunktion und des Volumenstatus. Die PDR_{ICG} gibt Aufschluss über die Leberfunktion und -perfusion. DO_2I und VO_2I wurden zur Beurteilung des systemischen

³ MTt = Mean transit time: aus jeder Indikatorverdünnungskurve berechnet das COLD®- System die mittlere Durchgangszeit und die exponentielle Auswaschzeit
FDa = Farbstoffdilution im arteriellen System

⁴ $t_{1/2}$ = Halbwertszeit von ICG

⁵ CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt

⁶ CavO_2 = arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

Sauerstofftransportes bzw. Sauerstoffverbrauchs berechnet. Der VO_2I wurde aus dem Produkt von CI und der CavO_2 errechnet.

3.6 Ablauf

Nach Anlage der Katheter erfolgte zunächst bei allen Studienpatienten eine Kälte-dilutionsmessung über den COLD[®]- Katheter ohne ICG, um den ITBVI zu bestimmen. Bei ITBVI- Werten $< 800 \text{ ml/m}^2$ wurde der Volumenstatus durch Infusion von HAES- steril[®] 6% und Jonosteril[®] im Verhältnis 1:2 auf $> 800 \text{ ml/m}^2$ angehoben. Alle 2 Stunden erfolgten Kälte-dilutionsmessungen zur Kontrolle und ggf. Optimierung des Volumenstatus. Die perioperative Gesamtbilanz wurde zusätzlich zum ITBVI erhoben. Für die Studie wurden Messungen mit Farbstoff- und Thermodilution nach einem definierten Protokoll zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen:

- M1: Messung vor der Intubation, danach Start der kontinuierlichen Infusion des Studienmedikamentes und Operationsbeginn
- M2: Messung intraoperativ nach Präparation der A. mammaria und vor Kanülierung der Aorta
- M3: Messung nach Öffnen der Aortenklammer, vor dem Wärmen (während der EKZ)
- M4: Messung unmittelbar nach Operationsende im Operationssaal
- M5: Messung 4 Stunden nach dem Maschinenabgang auf der Intensivstation, danach Extubation
- M6: Messung am Morgen des ersten postoperativen Tages auf der Intensivstation

Die Infusion der Studienmedikamente begann nach der Intubation und endete nach Messung 6. Zu den Messzeitpunkten 1 - 6 wurden sowohl Messungen über das COLD[®]- System als auch arterielle Blutgasanalysen

und venöse Blutentnahmen durchgeführt. Die Tonometriewerte konnten ab Zeitpunkt 2 erhoben werden, da die Platzierung der Sonde erst nach der Intubation erfolgte. Die korrekte Lage der Tonometriesonde wurde postoperativ mittels Röntgenkontrolle bestätigt.

Pulmonalkatheter, COLD®- Katheter und Tonometriesonde wurden nach M6 vor Verlegung der Patienten auf die periphere Station entfernt.

Abgesehen von den Studienmedikamenten kamen keine dopaminergen Katecholamine zum Einsatz. Ein Absinken des CI oder des mittleren arteriellen Druckes wurde mit Adrenalin bzw. Noradrenalin therapiert, der Anstieg des MAP oder des systemischen Widerstandes mit Nitroprussid-Natrium korrigiert. Tachykardien wurden nach Ausschluss von Volumenmangel oder Schmerzen mit Metoprolol behandelt. Bei Besonderheiten oder Zwischenfällen erfolgte eine gesonderte Dokumentation.

Für die Intensivstation waren folgende Zielwerte vorgegeben:

- arterieller Mitteldruck $\geq 60, \leq 90$ mmHg
- Diurese $\geq 1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
- CI $\geq 2,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$
- ITBVI $\geq 800 \text{ ml/m}^2, \leq 1200 \text{ ml/m}^2$
- SVRI 1400 bis 2200 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

Diese Werte waren unter Verwendung von Volumen, Adrenalin, Noradrenalin, Nitroprussid-Natrium bzw. Furosemid einzuhalten. Um zu gewährleisten, dass auf der Intensivstation sachgerecht auf Komplikationen eingegangen werden konnte ohne den Studienablauf zu gefährden, wurde ein Schema entwickelt, nach dem ggf. zu handeln war (s. Anhang). Wenn nachfolgende Komplikationen auftraten oder folgende Medikamentendosierungen erforderlich waren, wurden die Patienten nachträglich von der Studie ausgeschlossen:

- Adrenalin $> 0,06 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- Noradrenalin $> 0,06 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- Einsatz eines Phosphodiesterasehemmers
- Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe
- anhaltende Oligurie/ Anurie bei Gabe von Furosemid $> 40 \text{ mg}$ pro Einzelbolus
- Gabe von Antiarrhythmika, ausgenommen β -Blocker
- neurologische Komplikationen

3.7 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistik- Programm SPSS (SPSS Inc., Version 13, Chicago, Illinois, USA).

Das Patientenkollektiv wurde durch bestimmte Merkmale beschrieben. Im deskriptiven Sinne wurden für die kontinuierlichen Merkmale die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt.

Zur Überprüfung, ob diese Merkmale normalverteilt sind, wurde der Kolmogoroff- Smirnow- Anpassungstest durchgeführt. Die Hypothese des Vorliegens einer Normalverteilung wurde nur für die Werte eines Messzeitpunktes des ΔpCO_2 (Tonometrie) abgelehnt, wofür dann nicht-parametrische Tests zum Einsatz kamen.

Im Einzelnen wurden jeweils die korrespondierenden Messzeitpunkte überprüft. Für nicht- normalverteilte Variablen erfolgte der Vergleich zwischen den beiden Verumgruppen und der Placebogruppe mit Hilfe des Kruskal- Wallis- Tests. Zeigte sich ein signifikanter Unterschied, folgten paarweise Vergleiche mit dem Mann- Whitney- U- Test. Merkmale, für die die Hypothese der Normalverteilung nicht abgelehnt wurde, wurden mittels einer einfachen Varianzanalyse (ANOVA) analysiert mit paarweisen post-hoc Vergleichen auf der Basis des LSD- Tests (Least Significant Difference- Test).

Innerhalb jeder Gruppe wurde der Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten global mittels des Friedman- Tests und gegebenenfalls anschließend auf der Basis des paarweisen Wilcoxon- Tests durchgeführt. Der Vergleich von Verteilungen wurde mit dem Chi- Quadrat- Test mit Kontingenztafeln berechnet.

Für alle Tests wurde ein Wert von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Kollektivs

Insgesamt wurden 34 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 2 Patienten wurde die Studie nach dem Messzeitpunkt 4 abgebrochen, in einem Fall wegen organisatorischer Missverständnisse, in einem anderen Fall wegen auftretender therapieresistenter Tachykardien, bei denen ein ätiologischer Zusammenhang zur Infusion des Studienmedikamentes nicht auszuschließen war. Die Infusion des Studienmedikamentes musste in diesem Fall beendet werden. Nach Entblindung blieben in der Dopamingruppe 11 Patienten (N= 10 nach M4), in der Dopexamingruppe 12 (N= 11 nach M4) und in der Placebogruppe 11 Patienten. Eine Übersicht über die Verteilung von Alter, Gewicht, Ejektionsfraktion, Dauer der Aortenklemmzeit und der extrakorporalen Zirkulation findet sich in Tabelle 2.

	Dopamin 10m / 1w	Dopexamin 11m / 1w	Placebo 10m / 1w	Asymptotische Signifikanz
Alter [Jahre]	60,4 ± 7,1	62,7 ± 5,3	65,3 ± 11,4	p= 0,39
Gewicht [kg]	83,9 ± 17,3	88,0 ± 11,7	83,5 ± 12,9	p= 0,70
EF [%]	60 ± 16	62 ± 14	69 ± 13	p= 0,34
Aortenklemmzeit [min]	62 ± 20	65 ± 19	64 ± 19	p= 0,93
Dauer der EKZ [min]	133 ± 28	135 ± 39	139 ± 30	p= 0,91

Tabelle 2: Angaben über Alter, Gewicht, Ejektionsfraktion (EF), Aortenklemmzeit und Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in den drei Gruppen. m= männlich, w= weiblich. Angegeben werden Mittelwerte (bei EF, Aortenklemmzeit und EKZ- Dauer gerundet) ± Standardabweichung. Die Signifikanzniveaus belegen, dass sich die Gruppen hinsichtlich dieser Variablen nicht statistisch signifikant unterscheiden.

In der Substitution kristalloider und kolloidaler Lösungen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Im Mittel erhielt jeder Patient ca. 4300 ml an Substitutionslösung zur Konstanthaltung des Volumenstatus über

den gesamten Messzeitraum. Hinsichtlich der Gesamtbilanz ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied (jeweils $p > 0,05$).

4.2 Konstanthaltung des Intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI)

Ein ausgeglichener Volumenstatus wurde als Voraussetzung für die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienmedikamente angesehen. Zielparameter war der ITBVI mit einem Wert $> 800 \text{ ml/m}^2$. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über den ITBVI zu den 5 für die Studie relevanten Messzeitpunkten. M3 entfiel jeweils, weil zu diesem Zeitpunkt die EKZ eine Messung des HZV durch Ausschaltung des Herzens aus dem Kreislauf und damit die Berechnung des ITBVI unmöglich machte. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	11	11	11	10	10
MW	1007	895	880	869	903
SD	± 144	± 172	± 177	± 192	± 142
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	11	12	11	11
MW	954	869	902	939	988
SD	± 153	± 142	± 180	± 181	± 200
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	991	874	831	818	970
SD	± 117	± 127	± 115	± 95	± 157

Tabelle 3: Intrathorakaler Blutvolumenindex:

Angegeben sind die Werte des ITBVI in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin, c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in ml/m^2 , gerundet auf 1ml.

4.3 Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

Zwischen den Gruppen war die Herzfrequenz [min^{-1}] zu M2 unter Dopamin signifikant höher gegenüber Placebo (80 ± 14 vs. 64 ± 8 ; $p=0,003$). In der Dopexamingruppe war die Herzfrequenz zu den Messzeitpunkten 2 und 4 ebenfalls signifikant höher als in der Placebogruppe (M2: 80 ± 11 vs. 64 ± 8 ; $p=0,002$; M4: 98 ± 13 vs. 84 ± 6 ; $p=0,008$).

Innerhalb der Gruppen gab es bei allen 3 Medikamenten einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ab M4 (nach OP- Ende), bei Dopexamin bereits ab M2 (vor EKZ- Beginn). Ab Zeitpunkt 4 wurde die Herzfrequenz bei allen Patienten gegebenenfalls mit Schrittmacherhilfe auf 85 - 90/min angehoben, so dass dieser Signifikanzeffekt artefiziell bzw. nicht allein den Studienmedikamenten zuzuschreiben ist. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Werte.

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	11	10	10	10
MW	71	80	90*	100*	93*
SD	± 10	± 14	± 13	± 13	± 11
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	11	12	11	11
MW	62	80*	98*	99*	90*
SD	± 11	± 11	± 13	± 13	± 11
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	69	64	84*	96*	89*
SD	± 12	± 8	± 6	± 11	± 7

Tabelle 4: Herzfrequenz:

Angegeben sind die Werte Herzfrequenz (HF) in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin, c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in min^{-1} , gerundet auf 1min^{-1} . Statistisch signifikante Unterschiede der Verumgruppen gegenüber Placebo sind grau unterlegt. * gibt signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen im Vergleich zu M1 an. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

Der mittlere arterielle Blutdruck [mmHg] war zu M5 (4 Stunden nach Ende der EKZ) unter Dopamin signifikant höher als unter Dopexamin (82 ± 9 vs. 73 ± 8 ; $p = 0,046$). Auch in der Placebogruppe war zu diesem Zeitpunkt der Wert signifikant höher als in der Dopexamingruppe (84 ± 14 vs. 73 ± 8 ; $p = 0,015$). Die genauen Werte sind in Tabelle 5 aufgeführt.

a) Dopamin		M1	M2	M4	M5	M6
N		10	11	10	10	10
MW		113	76	85	82	78
SD		± 14	± 12	± 15	± 9	± 7
b) Dopexamin		M1	M2	M4	M5	M6
N		12	11	12	11	11
MW		103	87	83	73	81
SD		± 12	± 12	± 16	± 8	± 9
c) Placebo		M1	M2	M4	M5	M6
N		10	10	10	10	10
MW		100	76	87	84	86
SD		± 21	± 13	± 13	± 14	± 10

Tabelle 5: Arterieller Mitteldruck:

Angegeben sind die Werte des arteriellen Mitteldruckes (MAP) in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin, c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in mmHg, gerundet auf 1mmHg. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Dopexamin und den beiden anderen Gruppen ist grau unterlegt. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

Intraoperativ war bei 6 Patienten in der Dopamingruppe und jeweils 8 Patienten in der Dopexamin- und Placebogruppe die Gabe von Nitroprussid- Natrium vor Anschluss der HLM erforderlich, um einen erhöhten Blutdruck in dieser Operationsphase zu senken. Auch postoperativ war bei 2 Patienten der Dopamingruppe, 1 Patienten der Dopexamingruppe und 3 Patienten der Placebogruppe eine Blutdrucksenkung mit Nitroprussid- Natrium notwendig. Die Gruppen unterschieden sich weder intra- noch postoperativ signifikant in der Häufigkeit der Anwendung dieser Medikation (Chi- Quadrat- Test).

4.4 Herzzeitvolumen (HZV) und Cardiac Index (CI)

HZV und CI sollten nach Möglichkeit nicht durch die Studienmedikamente beeinflusst werden. In Tabelle 6 werden HZV und CI zu den 5 verschiedenen Messzeitpunkten angegeben. M3 entfiel jeweils, da unter der EKZ und Kardioplegie keine Herzaktionen stattfinden. Bei keiner der 3 Gruppen fand sich mit Beginn der Studienmedikation zu M2 ein signifikanter Anstieg des HZV oder des CI gegenüber dem Ausgangswert zu M1. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des HZV trat im Gruppenvergleich jedoch zu M2 zwischen Dopexamin und Dopamin ($p=0,042$) sowie zwischen Dopexamin und Placebo auf ($p=0,002$).

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	11	11	11	10	10
MW	6,2/3,1	6,0/3,1	5,4/2,8	5,5/2,8	5,9/3,0
SD	$\pm 1,4/0,5$	$\pm 1,2/0,5$	$\pm 1,4/0,7$	$\pm 1,3/0,5$	$\pm 1,6/0,6$
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	12	12	11	11
MW	5,9/2,9	7,1/3,5	6,4/3,1	6,0/3,0	6,4/3,2
SD	$\pm 1,7/0,7$	$\pm 1,4/0,7$	$\pm 1,6/0,8$	$\pm 1,0/0,5$	$\pm 1,4/0,6$
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	5,9/3,0	5,4/2,8	5,0/2,6	5,0/2,5	6,1/3,1
SD	$\pm 1,3/0,6$	$\pm 1,0/0,5$	$\pm 0,7/0,3$	$\pm 1,3/0,5$	$\pm 1,1/0,3$

Tabelle 6: Herzzeitvolumen und Cardiac Index:

Angegeben sind die Werte des HZV [l/min] bzw. CI [l/min/m²] in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin und c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD), gerundet auf die erste Dezimalstelle. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Dopexamin und den beiden anderen Gruppen ist grau unterlegt. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

Bezüglich des CI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,05$).

Intraoperativ war bei 2 Patienten der Dopamingruppe und 3 Patienten der Placebogruppe eine zusätzliche Katecholamingabe (Adrenalin/ Noradrenalin) erforderlich, um Kreislaufeinbrüche zu kritischen Phasen der Operation (z.B. Abgang von der HLM) abzufangen. Im Chi-Quadrat-Test gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Postoperativ benötigten 6 Patienten der Placebogruppe Adrenalin um einen $CI > 2,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ aufrecht zu erhalten. In den Verumgruppen war dies nur bei 2 Patienten der Dopamingruppe bzw. 1 Patienten der Dopexamingruppe erforderlich. Im Chi- Quadrat- Test war die Häufigkeit der Anwendung von Adrenalin in der Placebogruppe signifikant höher als in den Verumgruppen. Eine Dosierung von $0,06 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Abbruchkriterium) wurde bei keinem Patienten überschritten.

Bei je 2 Patienten unter Dopamin- und Dopexamininfusion sowie bei 1 Patienten unter Placebogabe wurde Noradrenalin gegeben. Im Chi- Quadrat- Test gab es keine Signifikanz in der Häufigkeit der Gabe von Noradrenalin. Auch hier wurde bei keinem Patienten die Dosierung von $0,06 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ überschritten.

4.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Im Gruppenvergleich unterschied sich der SVR lediglich zum M5 signifikant zwischen den Vera (Dopamin 1099 ± 268 und Dopexamin 862 ± 105 ; $p = 0,045$) und zwischen der Dopexamin- und der Placebogruppe (862 ± 105 vs. 1197 ± 351 ; $p = 0,006$), vgl. Tabelle 7.

Innerhalb der Gruppen zeigte sich unter Dopamin jeweils ein statistisch signifikanter Abfall des systemischen Widerstandes von M1 auf 2 bzw. 1 auf 5 und 1 auf 6. Bei Dopexamin fiel der systemische Widerstand in allen weiteren Messzeitpunkten gegenüber M1 statistisch signifikant ab. In der Placebogruppe ließ sich nur für den M6 gegenüber M1 ein signifikanter Abfall belegen.

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	11	10	10	10
MW	1482	976*	1157	1099*	1026*
SD	± 359	± 252	± 270	± 268	± 341
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	11	12	11	11
MW	1359	969*	992*	862*	929*
SD	± 343	± 160	± 373	± 105	± 151
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	1382	1076	1197	1197	1043*
SD	± 260	± 345	± 281	± 351	± 258

Tabelle 7: Systemischer Gefäßwiderstand:

Angegeben sind die Werte des SVR in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin und c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in $[\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}]$, gerundet auf 1. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Dopexamin und den beiden anderen Gruppen ist grau unterlegt. * gibt signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen im Vergleich zu M1 an. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

4.6 Sauerstofftransport- und Sauerstoffverbrauchsindex (DO_2I , VO_2I)

Der Sauerstofftransportindex DO_2I bezeichnet die pro Minute mit dem Blut transportierte Sauerstoffmenge. Er wird aus dem Produkt von CI und arteriellem Sauerstoffgehalt (CaO_2) errechnet. Der Normalbereich liegt zwischen 520 und 570 $ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$.

Als Maß für das Sauerstoffangebot in der Peripherie zeigte der DO_2I im Vergleich der Gruppen nur zu M2 einen signifikant höheren Wert unter Dopexamin gegenüber Placebo (635 ± 134 vs. 496 ± 99 ; $p = 0,011$).

Beim Vergleich zwischen den Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen zeigte sich unter Dopamin ein signifikanter Abfall zu M4 und M5 gegenüber M1. In der Placebogruppe sind die Werte ab M4 signifikant niedriger gegenüber M1. Tabelle 8 gibt hierzu eine Übersicht.

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	11	10	10	10
MW	601	556	418*	459*	479
SD	± 144	± 118	± 135	± 75	± 91
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	11	12	11	11
MW	546	635	455	440	492
SD	± 192	± 134	± 128	± 95	± 101
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	582	496	362*	399*	481*
SD	± 94	± 99	± 54	± 79	± 64

Tabelle 8: Sauerstofftransportindex:

Angegeben sind die Werte des DO_2I in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin und c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in $[ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}]$, gerundet auf 1ml. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen Dopexamin und Placebo ist grau unterlegt. * gibt signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen im Vergleich zu M1 an. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

Der VO_2I war im Gruppenvergleich zu M4 unter Dopexamin signifikant höher als unter Dopamin (145 ± 40 vs. 114 ± 18 ; $p = 0,014$).

Der Vergleich innerhalb der Gruppen zeigte einen statistisch signifikanten Abfall des Sauerstoffverbrauchs unter Dopamin bei M4 zum Ausgangswert. In der Placebogruppe fand sich ein statistisch signifikanter Abfall zu M2 gegenüber Zeitpunkt 1. Innerhalb der Dopexamingruppe gab es zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikante Änderungen des Sauerstoffverbrauchs (vgl. Tabelle 9).

a) Dopamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	11	10	10	10
MW	149	111	114*	149	139
SD	± 30	± 28	± 18	± 44	± 21
b) Dopexamin	M1	M2	M4	M5	M6
N	12	11	12	11	11
MW	129	117	145	149	149
SD	± 53	± 22	± 40	± 35	± 18
c) Placebo	M1	M2	M4	M5	M6
N	10	10	10	10	10
MW	143	109*	124	138	157
SD	± 31	± 16	± 17	± 18	± 27

Tabelle 9: Sauerstoffverbrauchsindex:

Angegeben sind die Werte des VO_2I in den Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin und c) Placebo mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) in $[\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$, gerundet auf 1ml. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen Dopamin und Dopexamin ist grau unterlegt. * gibt signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen im Vergleich zu M1 an. Der Messzeitpunkt M3 entfiel wegen der zu diesem Zeitpunkt laufenden EKZ.

4.7 Tonometrie

Bei der tonometrischen Messung haben in die Auswertung nur die Patienten Eingang gefunden, deren $\Delta p\text{CO}_2 \geq 0,5 \text{ kPa}$ lag (darunter liegende Werte wurden nicht berücksichtigt, weil diese Werte als Kalibrierungs- bzw. Messfehler angesehen wurden). M1 entfiel, da die Tonometriesonde erst nach der Intubation platziert wurde.

Abbildung 1 stellt das $\Delta p\text{CO}_2$ in den drei Gruppen Dopamin, Dopexamin und Placebo zu den fünf verschiedenen Messzeitpunkten dar.

Das $\Delta p\text{CO}_2$ unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

Während im Vergleich innerhalb der Gruppen unter Dopexamin und Placebo das $\Delta p\text{CO}_2$ bei einzelnen Messzeitpunkten signifikant anstieg, blieb dieses unter Dopamin konstant. Unter Dopexamin wurden bei M5 (1,4 kPa) und M6 (2,1 kPa) pathologische Werte des $\Delta p\text{CO}_2$ erreicht, wenn man einen Normalwert von $\sim 1,33 \text{ kPa}$ (10 mmHg) [Nöldge-Schomburg et al. 1995] zugrunde legt.

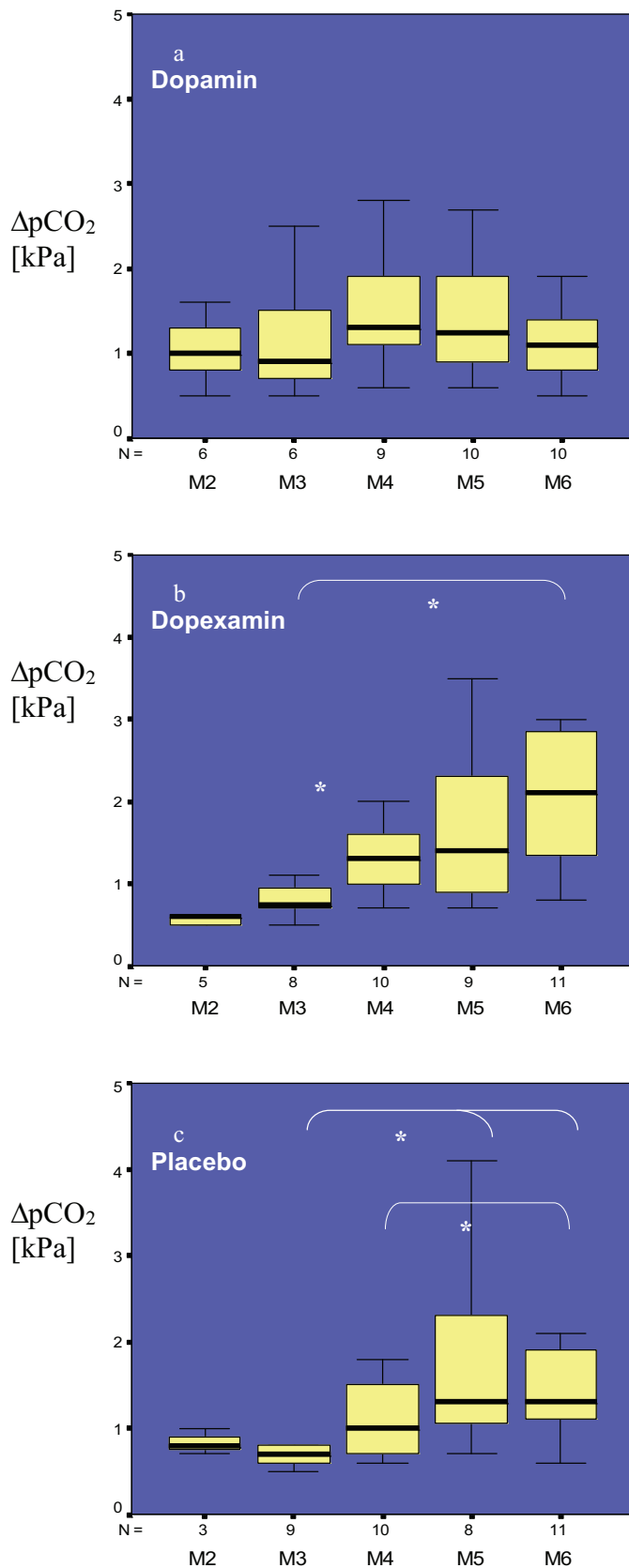


Abbildung 1 a,b,c: Box-Whisker-Plot für das $\Delta p\text{CO}_2$. Dargestellt sind die Gruppen a) Dopamin, b) Dopexamin und c) Placebo mit Medianen und Interquartilbereichen (25. und 75. Perzentile) zu den 5 definierten Messzeitpunkten.

Der Interquartilsabstand entspricht der Höhe der Box (gelb), in dem 50% der mittleren Werte einer Verteilung liegen. Der Median gibt die 50. Perzentile an, seine Lage lässt Rückschlüsse auf die Symmetrie einer Verteilung zu.

* entspricht $p < 0,05$ zwischen Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe. N= Anzahl der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.

In den Untersuchungen auf signifikante Änderungen zwischen den Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen ergab sich für Dopexamin eine signifikante Steigerung des $\Delta p\text{CO}_2$ zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 bzw. 3 und 6. In der Placebogruppe stieg das $\Delta p\text{CO}_2$ zwischen den Zeitpunkten 3 und 5 respektive 4 und 6 signifikant an. Zwischen den Zeitpunkten 3 und 6 war der Anstieg mit einem $p = 0,05$ grenzwertig signifikant.

4.8 Plasmadisappearance- Rate von Indocyaningrün (PDR_{ICG})

Alle 3 Gruppen hatten vergleichbare, d.h. statistisch nicht signifikant unterschiedliche Ausgangswerte zu M1. Erwartungsgemäß fielen die Werte der PDR_{ICG} bei allen drei Gruppen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation signifikant gegenüber ihren Ausgangswerten ab. Mit Beendigung der EKZ stiegen die Werte bei allen drei Gruppen wieder an. Während unter Placebo der Ausgangswert nicht wieder erreicht wurde, stieg die PDR_{ICG} unter den Katecholaminen wieder auf das Ausgangsniveau. Unter Placebo blieb also die PDR_{ICG} zum Ende der Messreihe signifikant niedriger als unter der Katecholamingabe. Abbildung 2 stellt dieses Ergebnis graphisch dar.

Im Einzelnen bedeutet das im Vergleich innerhalb der Gruppen:

Unter Placebobedingungen fiel die PDR_{ICG} von M1 auf M2 sowie von M1 auf M3 signifikant ab. Ab M4 war in der Placebogruppe wieder ein nicht-signifikanter Anstieg zu verzeichnen, die Ausgangswerte von M1 wurden nicht erreicht.

Innerhalb der Dopamingruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall der PDR_{ICG} zu M2 und M3 zum Ausgangswert, während sie ab M3 wieder anstiegen. In der Dopexamingruppe fiel die PDR_{ICG} ebenfalls zu M3 gegenüber M2 ab mit nachfolgendem Wiederanstieg ab M3.

Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigte sich ein Abfall der Messwerte unter Placebo zu M2 (Placebo $18,2 \pm 2,0$; Dopamin $21,9 \pm 4,2$; $p = 0,022$; Dopexamin $23,2 \pm 3,3$; $p = 0,003$). Nach Beendigung der EKZ blieb dieser negative Effekt unter Placebo zu M5 gegenüber Dopamin ($24,5 \pm 5,3$; vs. $17,9 \pm 3,3$; $p = 0,005$) bzw. gegenüber Dopexamin zu M6 erhalten ($24,1 \pm 5,3$ vs. $18,5 \pm 4,6$; $p = 0,023$).

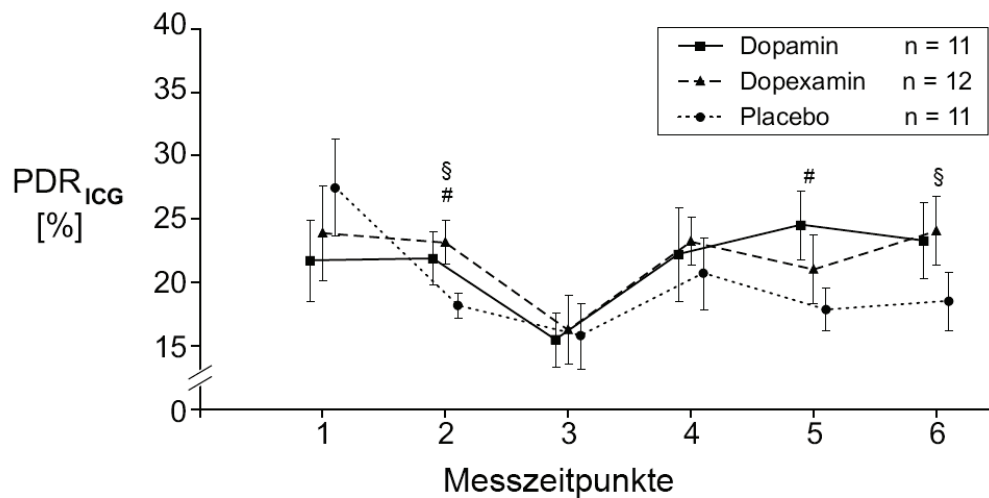


Abbildung 2: Plasmadisappearance- Rate von ICG zu den Messzeitpunkten 1 bis 6 für die Gruppen Dopamin, Dopexamin und Placebo. Der Normalwert wird mit 18 - 25% entsprechend den Herstellerangaben beziffert. § bezeichnet die signifikante Änderung zum Zeitpunkt 2 bzw. 6 für Dopexamin gegenüber Placebo; # bezeichnet analog für Dopamin gegenüber Placebo.

4.9 Komplikationen

Bei 4 Patienten traten im postoperativen Verlauf auf der Intensivstation behandlungsbedürftige Tachykardien bis 135/min auf. Die Patienten erhielten bis zu 5 mg Metoprolol i.v. zur Therapie. Einer der Patienten zeigte keine Abnahme der Herzfrequenz nach Metoprololgabe, so dass die Zufuhr des Studienmedikamentes unterbrochen werden musste. Nach Normalisierung der Herzfrequenz wurde das Studienmedikament wieder appliziert. Es trat erneut eine Tachykardie auf, so dass die Medikation endgültig beendet wurde. Die Messungen 5 und 6 wurden ohne Studienmedikament durchgeführt, um den Patienten weiterhin zu beobachten. Die Werte dieser Messungen fanden keine Berücksichtigung in der statistischen Berechnung.

Nach Entblindung stellte sich heraus, dass alle Patienten mit einer behandlungsbedürftigen Tachykardie zur Dopexamingruppe gehörten. Die

Tachykardien traten alle im Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten 4 und 5 auf. Im Chi- Quadrat- Test wurde das Auftreten der Tachykardien als signifikant bestätigt.

Postoperativ traten bei 6 Patienten der Dopexamingruppe und jeweils 1 Patienten der Dopamin- und Placebogruppe kardiale Ischämien mit EKG und/oder Enzymveränderungen auf. Der Chi- Quadrat- Test belegte, dass kardiale Ischämien unter Dopexamingabe signifikant häufiger auftraten.

4.10 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

1. Die 3 Gruppen unterschieden sich in den Variablen Alter, Gewicht, Ejektionsfraktion, Dauer der Aortenklemmzeit und der Herz- Lungen- Maschinen- Zeit nicht signifikant.
2. Durch differenzierte Volumengaben wurde der ITBVI als Merkmal der kardialen Vorlast in allen drei Gruppen auf über 800 ml/m² gehalten.
3. Für die Herzfrequenz fand sich ein positiv dromotroper Effekt der beiden Katecholamine zum Messzeitpunkt 2. Im weiteren Verlauf blieben die Herzfrequenzen in allen 3 Gruppen aufgrund der intraoperativen Schrittmacheranlage in etwa konstant.
4. Der MAP zeigte in der Dopexamingruppe zum Messzeitpunkt 5 einen signifikanten Abfall gegenüber den anderen Gruppen. Analog fiel der SVR zu M5 in der Dopexamingruppe gegenüber der Dopamin- und Placebogruppe ab.
5. Der DO₂I zeigte zu M2 in der Dopexamingruppe signifikant höhere Werte als in der Placebogruppe. Der VO₂I war in der Dopexamingruppe zu M4 signifikant höher als in der Dopamingruppe.
6. Der tonometrisch ermittelte Zielparameter $\Delta p\text{CO}_2$ wies zwischen allen Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

7. Der Zielparameter PDR_{ICG} war unter Placebobedingungen über den gesamten Messzeitraum geringer als unter Katecholaminbedingungen. Nach Beendigung der EKZ blieben die Werte unter Placebo niedrig, während unter Katecholamingabe die Eliminationsraten anstiegen.
8. Unter Dopexamingabe traten signifikant häufiger Tachykardien und kardiale Ischämien auf als in den beiden anderen Gruppen.

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypass- Operation unterziehen mussten, in einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie untersucht. Hintergrund für die Untersuchung war die mögliche Entstehung eines SIRS und Multiorganversagens durch eine verminderte Hepato-Splanchnikusperfusion, getriggert durch die veränderte hämodynamische Kreislagsituation unter Einsatz der Herz- Lungen- Maschine. Als Hauptparameter zur Beurteilung der Hepato- Splanchnikusperfusion wurden das ΔpCO_2 mittels gastraler Tonometrie und die PDR_{ICG} mittels transpulmonaler Farbstoff- und Thermodilutionsmessung über das COLD[®]- System bestimmt. Da die verwendeten Katecholamine Dopamin und Dopexamin in niedriger Dosierung die Perfusion im Hepato-Splanchnikusgebiet positiv beeinflussen sollen, ohne dass dabei kardiale Wirkungen erwartet werden, erhielten die Patienten in einer Studiengruppe niedrig dosiertes Dopamin, in der anderen Studiengruppe niedrig dosiertes Dopexamin. Die dritte Gruppe diente als Kontrolle, sie erhielt im Rahmen der Blindung physiologische Kochsalzlösung (Placebo). Untersucht werden sollte, ob die prophylaktische Gabe von niedrig dosiertem Dopamin bzw. Dopexamin gegenüber Placebo einen Einfluss auf die Hepato- Splanchnikusperfusion hat und ob sich die Wirkung der beiden Katecholamine auf die Perfusion unterscheidet.

Die Studie wurde unter den speziellen Bedingungen von Herzoperation und EKZ durchgeführt. Diese Rahmenbedingungen beeinflussen die Ergebnisse und werden deshalb zuerst diskutiert. Schließlich wird auf die Wahl der Dosierung der Katecholamine, die Methodenkritik für Tonometrie und Messung der PDR_{ICG} und anschließend auf die Ergebnisse der Studie eingegangen.

5.1 Begründung des Studiendesigns

5.1.1 Dreiarmlige, placebokontrollierte Doppelblindstudie

Die Verwendung zweier verschiedener Katecholamine mit unterschiedlichem Wirkprofil begründet die Dreiarmligkeit des Studiendesigns. Die Anzahl der Patienten pro Arm ist mit N=11 bzw. 12 gut balanciert. Die Zuordnung zu den einzelnen Gruppen erfolgte nach einem Randomisierungsschema.

Die Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters und des Gewichts. Auch die Dauer der EKZ und der Aortenklemmzeit war in allen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Alle Patienten hatten einen vergleichbaren Gesundheitszustand. Abgesehen von der Herzerkrankung lagen keine weiteren für die Studie relevanten Erkrankungen vor, so dass insgesamt eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen bestand.

5.1.2 Wahl der Messzeitpunkte

Das SIRS ist als multifaktorieller Prozess anzusehen. Die anatomischen Gegebenheiten der intestinalen Perfusion, die speziellen intraoperativen Bedingungen und die Verwendung der Herz- Lungen- Maschine sind als wesentliche Faktoren zu nennen. Die Messzeitpunkte wurden so gewählt, dass sowohl zu Beginn der Operation noch ohne Einsatz der HLM als auch nach Ende der Operation Messungen stattfanden. Die anderen Messzeitpunkte entsprechen besonders kritischen intraoperativen Phasen, bei denen ein deutlicher Einfluss bzw. eine abrupte Änderung der Perfusionssituation im Hepato- Splanchnikusgebiet zu erwarten war: vor Beginn und während der EKZ sowie zum Ende der Operation.

5.2 Intraoperative Bedingungen: HLM und Hypothermie

Die Operation unter Einsatz der Herz- Lungen- Maschine stellt eine besondere Herausforderung für die Aufrechterhaltung des Kreislaufs und der Organdurchblutung und die Vermeidung von Reperfusionsschäden dar.

Mit zunehmender Dauer der EKZ nimmt das Ausmaß der hepatozellulären Desintegrität zu, die Leberleistung nimmt ab. Das ΔpCO_2 vergrößert sich dabei signifikant ab einer EKZ- Dauer über 80 Minuten [Kumle et al. 2003]. In unserer Studie lag die EKZ- Dauer im Mittel bei rund 135 Minuten.

Hinsichtlich der Hypothermie unter HLM sind günstige Effekte auf die Mediatorenausschüttung und die Ischämietoleranz der Organe beschrieben [Menasché et al. 1994]. Der Einsatz vasopressorischer Medikamente kann unter Hypothermie verringert werden. Andererseits ist mit der Hypothermie eine Aufwärmzeit verbunden, die die Operationsdauer verlängert, den splanchnischen Sauerstoffverbrauch erhöht und das Outcome hinsichtlich der Myokardfunktion verschlechtert [Cook 1999, Johnston 2000]. Der Abfall der Körpertemperatur führt zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, die die regionale Perfusion ungünstig beeinflussen können [Haisjackl et al. 1999].

Bei einer Hypothermie von 27 - 29°C sinkt der hepatische Blutfluss um etwa 20%. Der gastrointestinale Blutfluss kann bis auf die Hälfte reduziert sein. Der Schutz der Leberoxygenierung und -perfusion durch die ‚hepatic arterial buffer response‘ ist bei Erreichen einer kritischen Hypotension nicht mehr gewährleistet. Ein konkreter Schwellenwert wird allerdings nicht genannt [Jakob et al. 2000, Jakob 2003].

Eine milde Hypothermie zeigte sich für die Oxygenierung im Hepato-Splanchnikusgebiet gegenüber Normothermie bei ACB- Operation überlegen, denn unter Normothermie kam es zu einer erheblich gestörten Balance von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Splanchnikusgebiet [Okano et al. 2001]. In der Übersichtsarbeit von Cook wird schließlich am ehesten eine milde Hypothermie von 32 - 34°C als Kompromiss vorgeschlagen, denn unter dieser Temperatur ist die

Aufwärmzeit tolerabel, und es wird dennoch eine ausreichende Organprotektion erreicht [Cook 1999]. In der vorliegenden Studie wurde eine milde Hypothermie von 32°C angewendet.

5.3 Messvariablen

5.3.1 Volumenstatus und Kreislaufvariablen

Die in unserer Studie gewählten Vorgaben des Volumenstatus orientierten sich an den Erfordernissen der Operation und an Ergebnissen anderer Studien zur optimalen Volumentherapie bei Hochrisikopatienten [Mythen et al. 1995, Bennett 1995, Shoemaker et al. 1988]: so konnte eine Verbesserung des Outcomes nach Operationen durch Erhöhung des DO_2I über eine adäquate Volumen- und Katecholamingabe erreicht werden. Shoemakers' ‚goal directed therapy‘ hatte in seiner 1988 publizierten Studie unter einem Cardiac Index von $4,5 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ und u.a. einem Oxygenierungsindex von $600 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ zu einer massiven Reduktion der Mortalität gegenüber einer Kontrollgruppe geführt [Shoemaker et al. 1988, und Bennett 1995].

Bei der Optimierung des Sauerstofftransportes ist zu bedenken, dass die O_2 - Extraktionsrate, also das Verhältnis zwischen VO_2 und DO_2 unter physiologischen Bedingungen nur 20 - 30% beträgt, da das Sauerstoffangebot immer deutlich über dem O_2 - Bedarf liegt [Forst 1997]. Diese Untersuchung bezieht sich allerdings auf gesunde Probanden in Ruhe. Bei kritisch kranken Patienten stehen Sauerstoffangebot und Sauerstoffextraktion nicht unbedingt in einer linearen Beziehung zueinander. Die kalorigenen Wirkungen der Katecholamine mit Steigerung des VO_2 und die Änderungen des O_2 - Bedarfs sind hierfür anzuschulden. Picker und Scheeren haben Dopexamin wegen seiner geringen Stoffwechselwirkung als das in dieser Hinsicht günstigste Katecholamin identifiziert [Picker et al. 2001, Scheeren 2000].

Zur Kontrolle der systemischen Hämodynamik, des Volumenstatus und der Oxygenierung wurden in der vorliegenden Arbeit die Herzfrequenz HF, das Herzzeitvolumen HZV, der Cardiac Index CI, der mittlere arterielle Druck MAP, der intrathorakaler Blutvolumenindex ITBVI sowie der Sauerstofftransport- und -verbrauchsindex DO_2I und VO_2I verwendet. Eine Korrektur des Volumenstatus erfolgte anhand des ITBVI mit Infusion von HAES-steril® 6% und Jonosteril. Der MAP wurde während der HLM-Zeit mit Hilfe von Nitroprussid-Natrium bzw. Noradrenalin in vorgegebenen Grenzen von 60 - 90 mmHg gehalten.

5.3.2 Systemischer Widerstand

Der systemische Widerstand ist innerhalb der ersten 24h nach Einsatz der HLM typischerweise erniedrigt. Ein Zusammenhang zwischen systemischem Widerstand und der Dauer der Klemmzeit, männlichem Geschlecht und geringerem Einsatz von Inotropika in den ersten 4h nach HLM scheint hier vorzuliegen [Kristof et al. 1999]. Der systemische Widerstand wurde in unserer Studie ebenfalls bis zum ersten postoperativen Tag registriert.

5.3.3 Minderperfusion im Splanchnikusgebiet: Die Parameter ΔpCO_2 und PDR_{ICG}

Die Parameter ΔpCO_2 und PDR_{ICG} wurden in dieser Studie gewählt, um eine perioperative Ischämie im Splanchnikusgebiet nachzuweisen.

Nach Mythen et al. entwickeln rund 50% der Patienten unter einer Operation mit HLM eine Darmminderperfusion [Mythen et al. 1994]. Dabei ist zwischen einer absoluten Ischämie und einer relativen Ischämie zu unterscheiden. Die Häufigkeit behandlungsbedürftiger absoluter Splanchnikusischämien unter HLM liegt bei 0,6 - 2% mit einer hohen Letalitätsrate von 12 - 67% [Ohri et al. 1993].

Eine relative Ischämie, definiert als Missverhältnis zwischen metabolischem Bedarf und Angebot, dürfte vor dem Hintergrund des Konzeptes der Entstehung eines SIRS sehr viel häufiger vorkommen [Jakob et al. 2000, Mythen et al. 1994, Oudemans- van Straten et al. 1996].

ΔpCO_2 und PDR_{ICG} wurden in der vorliegenden Studie als Indikatoren zum Nachweis einer verminderten Splanchnikusperfusion im Sinne einer Mikrozirkulationsstörung verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass sich Änderungen in der Makrozirkulation nicht notwendigerweise in der Mikrozirkulation widerspiegeln und umgekehrt [Woolsey et al. 2006]. Insbesondere kann es bei offensichtlich guter Makrozirkulation dennoch zu ischämischen Störungen in der Mukosa des Darmes kommen, die dem Routinemonitoring, also z.B. der invasiven und nicht- invasiven Blutdruckmessung oder der Pulsoxymetrie, entgehen:

Jakob et al. fanden in ihrer Studie, dass es nach kardiochirurgischem Einriff mit operativ erzielter Steigerung der Auswurfleistung zu einer Umverteilung des systemischen Blutflusses zugunsten der Peripherie kommt. Trotz der Erhöhung der Herzleistung gab es eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet, die durch eine Steigerung der Sauerstoffextraktion kompensiert wurde [Jakob et al. 2000]. Der erhöhte systemische Blutfluss kann also eine Verminderung des mukosalen Blutflusses im Splanchnikusgebiet nicht verhindern. Die Arbeitsgruppen von Parviainen und Uusaro konnten zeigen, dass unter der Gabe von Dobutamin bzw. Dopexamin zwar eine Erhöhung des gesamten Blutflusses im Splanchnikusgebiet erreicht wurde, der gastrale, tonometrisch ermittelte mukosale pH- Wert als Ischämieindikator dennoch abgesunken war [Parviainen et al. 1995, Uusaro et al. 1995].

Die Messung des mukosalen pCO_2 hat sich als indirekte Methode zum Monitoring der intestinalen Perfusionssituation als geeignet erwiesen [Lebuffe et al. 2001]. In der vorliegenden Studie wurde der mukosale pCO_2 als Differenzbildung zum pCO_2 im arteriellen Blut berechnet (ΔpCO_2).

Die PDR_{ICG} ist als Marker der Leberfunktion beschrieben worden. Sie spiegelt sowohl den hepatischen Blutfluss als auch die hepatozelluläre Funktion (Exkretionsfunktion) wider. Eine Unterscheidung zwischen Blutflussminderung bzw. Zellfunktionsstörung ist mit dieser Methode nicht möglich. Eine hinreichende Genauigkeit der Methode bei kritisch kranken Patienten ist von Sakka et al. belegt worden [Kholoussy et al. 1984, Sakka et al. 2006].

5.4 Dopamin und Dopexamin

Für die beiden in der vorliegenden Studie verwendeten Katecholamine Dopamin und Dopexamin sind dosisabhängige Steigerungen der Perfusion im Splanchnikusgebiet beschrieben.

5.4.1 Dosierung von Dopamin

Bei Dopamin besteht ein dosisabhängiges Wirkprofil, wobei v.a. bei niedriger Dosierung dopaminerge Rezeptoren bevorzugt belegt werden mit der Folge einer Vasodilatation im Bereich der Nierengefäße, des Mesenterialkreislaufs und der Koronargefäße.

In unserer Studie wurde eine niedrige Dopamindosierung von $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ verwendet.

Bei mittleren Dosierungen (über $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) stehen β -adrenerge Effekte mit Steigerung der Frequenz und der Kontraktilität des Herzens im Vordergrund.

In einer Studie mit mittlerer Dopamindosierung fand sich eine systemische Wirkung auf den Blutfluss, der protektive Effekt dieser Dosierung auf den Magen- pH oder das Ausmaß der Endotoxinbildung konnte nicht eindeutig belegt werden [Jakob 2003, McNicol et al. 1999].

In hohen Dosierungen (über $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) überwiegt die Wirkung auf α -Rezeptoren mit Steigerung des MAP und des CI. Auch bei den hohen Dosierungen gab es in verschiedenen Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich eines positiven Effektes auf die Mikrozirkulation. Zielvariable war in diesen Studien ebenfalls die PDR_{ICG} [Sharpe et al. 1999, Karzai et al. 1996, Hildebrand et al. 2004].

In einem Tiermodell mit Schweinen konnte bei einer hohen Dosierung eine Steigerung des hepatischen Blutflusses erreicht werden [Priebe et al. 1995]. In einer Studie von Scheeren und Kollegen blieb die Gabe von $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dopamin bei Hunden ohne Effekt auf die Oxygenierung der Magenmukosa [Scheeren et al. 2002].

In Anlehnung an diese genannten Studien wurde unsere Dosierung von $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dopamin so gewählt, dass ein positiver Effekt auf die Splanchnikusperfusion möglich ist, die Beeinflussung der systemischen Hämodynamik aber vermieden wird.

5.4.2 Dosierung von Dopexamin

Dopexamin hat über β_2 -adrenerge und dopaminerge Rezeptoren vasodilatierende Eigenschaften und soll auf diese Weise eine Verbesserung der Hepato- Splanchnikusperfusion bewirken.

In der Arbeitsgruppe von Bennett et al. wurde das O_2 -Angebot in einer prospektiven randomisierten Studie bei Hochrisikopatienten, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, mittels Dopexamin auf Werte $> 600 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ angehoben. Dopexamin erhöhte die Herzfrequenz bei einer verwendeten Dosis von $1,18 - 1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das O_2 -Angebot sowohl prä- als auch postoperativ signifikant höher mit einer deutlich niedrigeren Letalitätsrate. [Bennett 1995]. In einer Dosierung von $0,5 - 2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ konnte in verschiedenen Studien ein Rückgang inflammatorischer Veränderungen an der Magenschleimhaut gefunden werden, ohne dass die Oxygenierung

im Splanchnikusgebiet beeinflusst wurde [Byers et al. 1999, Berendes et al. 1997].

Ab einer Dosierung von $\geq 2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ sind wiederum Steigerungen der PDR_{ICG} über einen systemischen Effekt mit Steigerung des CI beschrieben [Sharpe et al. 1999, Müller et al. 1999, Jakob 2003, Friedel et al. 1992].

Aus diesen Studien lässt sich die von uns gewählte Dosierung von $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dopexamin begründen. Bereits bei $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ließ sich ein positiver Effekt im Hinblick auf die Vermeidung einer Entzündungsreaktion und Steigerung der Splanchnikus- Oxygenierung nachweisen [Scheeren et al. 2002]. Eine Dosierung von $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ist zu hoch, weil damit eine Steigerung der PDR_{ICG} über einen systemischen Effekt erreicht wird und ggf. Tachykardien ausgelöst werden können.

5.5 Methodenkritik

5.5.1 Tonometrie

Die Methode der Tonometrie ist in vielen Publikationen in ihrer Aussagekraft als kritisch eingeschätzt worden [Uusaro et al. 1995, Russell 1997, Creteur et al. 1999, Thorén et al. 2000]. Der wesentliche Kritikpunkt ist, dass der im Magen gemessene pH- Wert nicht als Marker der Perfusion dienen könne. So zeigten Uusaro et al., dass es trotz nachgewiesenem Anstieg der Splanchnikusperfusion unter einer kardiochirurgischen Operation zu einem Abfall der gastralen pH- Werte kam. Dies wurde einer heterogenen oder inadäquaten Verteilung des Blutflusses angelastet, die tonometrisch nicht erfasst werden kann [Uusaro et al. 1995]. In der 1999 publizierte Studie von Creteur wird in Erwägung gezogen, dass eine Azidose im Magen auch durch lokale Mechanismen, wie z.B. eine Endotoxinausschüttung entstehen kann, obwohl keine Minderperfusion vorliegt. Denn in dieser Studie konnte trotz sorgfältiger Kontrolle von Kovariaten oder methodologischen Fehlern eine

Korrelation zwischen $\Delta p\text{CO}_2$ und globaler Hepato- Splanchnikusperfusion nicht hergestellt werden [Creteur et al. 1999]. Diese Annahme könnte auch Ursache sein für die fehlende Assoziation zwischen Tonometrie, Dopplerflowmetrie in der Magenmukosa und Jejunummukosa und per ICG gemessener Splanchnikusperfusion [Thorén et al. 2000].

Eine adäquate Interpretation des mukosalen $p\text{CO}_2$ ist nur bei Differenzbildung mit dem arteriellen $p\text{CO}_2$ möglich, weil metabolische und respiratorische Änderungen berücksichtigt werden müssen [Knichwitz et al. 1998].

Zusammenfassend stellt die gastrale Tonometrie mit Differenzbildung zwischen gastralem mukosalen $p\text{CO}_2$ und arteriellem $p\text{CO}_2$ ($\Delta p\text{CO}_2$) ein sensitives und wenig invasives Verfahren zur Überwachung der Perfusion im Hepato- Splanchnikusgebiet dar [Mythen et al. 1994, Schlichtig et al. 1996, Knichwitz 1998, Knichwitz et al. 1998]. In der vorliegenden Studie wurde deshalb $\Delta p\text{CO}_2$ als ein Zielparameter zur Beurteilung der Hepato- Splanchnikusperfusion verwendet.

5.5.2 Methodenkritik PDR_{ICG}

Da die Plasma- und die Blutclearance von Indocyaningrün miteinander korrelieren, kann die Plasmaclearance (= PDR_{ICG}) als Kenngröße der Leberperfusion eingesetzt werden [Sakka et al. 2006]. In einer Arbeit von Leevy et al. wird angemerkt, dass die Messung der PDR_{ICG} nach dem Fick- Prinzip tendenziell zu einer Unterschätzung des Blutflusses in der Leber führe, da eine geringe extrahepatische Elimination stattfindet [Leevy et al. 1962]. Picker et al. quantifizierten die Unterschätzung auf ca. 40% [Picker et al. 2001]. Eine Messung der tatsächlichen Leberdurchblutung mittels PDR_{ICG} erfordert die Anlage eines Lebervenenkatheters, die jedoch ein invasives Verfahren darstellt [Vagts et al. 2001]. Als Vorteile der ICG-Messung kann man neben fehlender lokaler oder systemischer Reaktionen von Indocyaningrün feststellen, dass bei Lebergesunden adäquate Werte der Leberperfusion gemessen werden [Leevy et al. 1962].

Mizushima hat mit Hilfe der ICG- Messung zeigen können, dass der effektive hepatische Blutfluss bei nicht- septischen Patienten dem HZV folgt, und dass das Verhältnis von hepatischem Blutfluss und HZV als Prädiktor für ein schlechtes Outcome herangezogen werden kann [Mizushima et al. 2003]. Ebenso konnte bei 336 Intensivpatienten das Outcome mit der ICG- Messung vorhergesagt werden, vergleichbar mit gängigen intensivmedizinischen Scores wie dem APACHE II [Sakka et al. 2002].

5.6 Diskussion der Ergebnisse

5.6.1 Konstanthaltung von Kreislaufvariablen und ITBVI

Vor dem Hintergrund der bereits geführten Diskussion war die Konstanthaltung des Volumenstatus, gemessen als ITBVI [Lichtwarck-Aschoff et al. 1992], wesentliche Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Wirkung der Studienmedikamente.

Die Aufrechterhaltung des $ITBVI > 800 \text{ ml/m}^2$ war bei allen 3 Gruppen über den Zeitraum aller Messzeitpunkte gewährleistet. Eine Hypovolämie war somit zu jedem Zeitpunkt ausgeschlossen.

Auch Herzzeitvolumen und Cardiac Index sollten von der Katecholamingabe im Sinne systemischer Kreislaufwirkungen unbeeinflusst bleiben.

Dennoch war zu M2 die Herzfrequenz in beiden Katecholamingruppen signifikant höher als unter Placebo. Das HZV war nur unter Dopexamin zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöht.

Es ist nicht auszuschließen, dass dies einem systemischen Effekt der Katecholamine zugeschrieben werden muss. Der Anstieg der Herzfrequenz mit Beendigung der Operation begründet sich durch die intraoperative Schrittmacheranlage.

Die gewählten Dosierungen riefen über den ganzen Messzeitraum mit Ausnahme des M5 keine Wirkungen auf den mittleren arteriellen Blutdruck

hervor. Zu M5 fiel der mittlere arterielle Druck in der Dopexamingruppe signifikant ab. Dieser Effekt lässt sich pharmakologisch durch die β_2 -Rezeptor vermittelte vasodilatatorische Wirkung von Dopexamin in der Peripherie erklären [Hollenberg et al. 1999].

Diese Ergebnisse zur Hämodynamik belegen, dass die unterschiedlichen pharmakologischen Profile der Katecholamine zum Tragen kommen. Der Anstieg der Herzfrequenz unter beiden Katecholaminen und der Anstieg des HZV unter Dopexamin zeigen, dass eine systemische Wirkung trotz der niedrigen Dosierungen nicht ausgeschlossen werden kann.

5.6.2 Sauerstofftransportindex und Sauerstoffverbrauchsindex

Der Sauerstofftransportindex, also das Produkt von CI und CaO_2 , war mit Beginn der Messungen in allen 3 Gruppen im oberen Normbereich. Bereits ab M2 kam es innerhalb der Dopamin- und der Placebogruppe bis M4 zu einem Abfall des DO_2I mit anschließendem Wiederanstieg bis zu M6, wobei die Ausgangswerte nicht erreicht wurden. Die Werte unter Dopamin waren jedoch sämtlich höher als unter Placebo. Erst nach Beendigung der EKZ stiegen in beiden Gruppen die Werte wieder an.

In der Dopexamingruppe stieg hingegen zu M2 die DO_2I parallel zum HZV an.

Festzuhalten bleibt hier, dass der Sauerstofftransportindex unter beiden Katecholaminen tendenziell höher lag als unter Placebo, wobei signifikante Effekte überwiegend ausblieben. Die Wirkung von Dopexamin ist hier insgesamt am günstigsten und bestätigt damit die Ergebnisse von Picker et al., in denen Dopexamin neben Dobutamin das günstigste Wirkprofil auf den Sauerstofftransportindex im Verhältnis zum Sauerstoffverbrauch zugeschrieben wurde [Picker et al. 2001].

Der Sauerstoffverbrauchsindex wurde von den Katecholaminen über den Messzeitraum nicht beeinflusst. Die Werte lagen über alle Messzeitpunkte in allen 3 Gruppen im Normbereich von $110 - 160 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$.

5.6.3 ΔpCO_2

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über alle 5 Messzeitpunkte hinweg (M2 - 6). Ein günstiger Effekt der Katecholamine lässt sich also nicht ableiten. Innerhalb der Gruppen fand sich ein signifikanter Anstieg von ΔpCO_2 während bzw. kurz nach der HLM- Phase unter der Gabe von Dopexamin und unter Placebo. Die Streuung der Werte war zu M6 erheblich größer geworden. Bei einem Normalwert von 9 - 10 mmHg [Nöldge- Schomburg et al. 1995], das entspricht 1,2 - 1,33 kPa, wurden unter Dopexamin pathologische Werte erreicht.

Diese Zunahme der Streuung blieb unter Dopamin aus. Wenn auch im Vergleich der Gruppen kein direkter positiver Effekt der Katecholamine auf die Splanchnikusperfusion nachzuweisen war, kann Dopamin dennoch ein insgesamt stabilisierender Effekt auf die Streuung der Werte zugeschrieben werden. Wenn man argumentiert, dass es unter der HLM immer wieder zu Phasen beeinträchtigter Perfusion im Splanchnikusgebiet kommt, die durch die Tonometrie nicht erfasst werden⁷, und in der Phase der Reperfusion und danach bei diesen Patienten eine ungünstige Perfusion bestehen bleibt, würde das die vermehrte Streuung der Werte erklären. Unter dieser Argumentation, die sich mit den unseren Daten jedoch nicht weiter belegen lässt, würde Dopamin ein günstiger Effekt auf die Splanchnikusperfusion unterstellt werden können.

In der Studie von Kumle et al. wurde ein signifikanter Anstieg auf pathologische Werte des ΔpCO_2 bei einer EKZ- Dauer > 80 Minuten beobachtet [Kumle et al. 2003]. Dieses Ergebnis konnte in unserer Studie - eventuell auch durch eine zu geringe Fallzahl - nicht nachvollzogen werden. In der Placebogruppe stieg das ΔpCO_2 zwar insgesamt an, erreichte aber nicht pathologische Werte. Es lässt sich aber in der

⁷ Es muss angemerkt werden, dass die hier verwendete Tonometrie nicht kontinuierlich misst. Die hier dargestellten Werte entsprechen also Momentaufnahmen, die den Verlauf der vergangenen Stunden seit der letzten Messung nicht widerspiegeln.

Betrachtung beider Studien zusammen der Hinweis ableiten, dass ein stabilisierender Effekt von Dopamin vor allem mit Zunahme der EKZ-Dauer bedeutsam sein könnte.

Vergleichbare Ergebnisse zu unserer Studie erzielten die Arbeitsgruppen von McNicol und Sinclair, die aber beide nur den gastralen pH, nicht das ΔpCO_2 gemessen haben: die Ergebnisse der Studie von McNicol et al. zeigten im Hinblick auf die tonometrisch gemessenen pH- Werte unter Anwendung der HLM unter Dopamin ($3 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) keine signifikante Änderung des gastralen intramukosalen pH [McNicol et al. 1999]. Sinclair et al. fanden unter EKZ und zu 2 postoperativen Messzeitpunkten im Vergleich zwischen Dopexamin und Dopamin in höheren Dosierungen ebenfalls keine signifikante Änderung des pH [Sinclair et al. 1997].

Die Studie von Gardebäck et al. kann zum Vergleich mit dem Placeboarm unserer Studie herangezogen werden: ohne Verwendung von Katecholaminen fand sich dort bei 10 Patienten mit Operation unter HLM ein konstantes ΔpCO_2 über einen definierten Messzeitraum nach Anästhesiebeginn [Gardebäck et al. 2002]. In der vorliegenden Studie stiegen die Messwerte nach der EKZ signifikant an. Ein ‚konstantes‘ ΔpCO_2 ließ sich bei uns nur unter Dopamin erreichen.

Diese diskrepanten Ergebnisse spiegeln sich auch in der Übersichtsarbeit von Silva wider: Dopamin erhöhe den gastralen intramukosalen pH- Wert wahrscheinlich am wenigsten, während Dobutamin die günstigeren Effekte haben solle [Silva et al. 1998]. In einer anderen Übersichtsarbeit konnte kein günstiger Effekt von Dopexamin auf die Hepato-Splanchnikusperfusion gezeigt werden [Renton et al. 2005]. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit könnte man sogar postulieren, dass Dopexamin eher ungünstig ist, denn es wurden ab M5 pathologische Werte des ΔpCO_2 erreicht.

Wenn auch die Auswirkungen von Katecholaminen auf die Splanchnikusperfusion uneinheitlich sind, zeigte sich dennoch in mehreren Studien ein prädiktiver Wert der gastralen pH- Messung im Hinblick auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen [Mythen et al. 1994, Lebuffe et

al. 2004, Fiddian- Green et al. 1987, Hamilton et al. 2001]. Mythen et al. konnten einen Zusammenhang zwischen perioperativ gemessenem niedrigen pH- Wert im Magen mit postoperativen Komplikationen belegen: von 51 Patienten hatten 32 am Ende der OP Hinweise auf eine Magenmukosaischämie. 12 dieser Patienten hatten auch 1h nach OP noch einen erniedrigten pH- Wert, obwohl ursprünglich zu dieser Zeit der Baseline- Wert wieder hätte erreicht sein sollen [Mythen et al. 1994]. Diese Ergebnisse unterstreichen unsere Vermutung, dass nach Beendigung der Operation weiterhin Beeinträchtigungen der Splanchnikusperfusion bei einzelnen Patienten bestehen, die sich bei uns in einer erhöhten Streuung widerspiegeln.

In der vorliegenden Studie ist, abgesehen vom mutmaßlich protektiven Effekt des Dopamins im Hinblick auf die postoperative Streuung der Werte, keine signifikante Verbesserung der Splanchnikusperfusion unter Katecholamingabe mit den von uns verwendeten Methoden nachgewiesen worden. Es lässt sich aus den Studiendaten nicht differenzieren, ob dieses Ergebnis auf die Limitierungen der Aussagekraft tonometrischer Messverfahren (z.B. nicht- kontinuierliche Messung, inadäquates Abbilden der Splanchnikusperfusion in der Magenmukosa durch Störgrößen) oder darauf zurückzuführen ist, dass der ausgeglichene perioperative Volumenstatus allein oder die Kombination mit den Katecholaminen eine kritische Splanchnikusminderperfusion vermeiden konnte.

5.6.4 Plasmadiasappearance- Rate von ICG

Die Eliminationsrate des Farbstoffes Indocyaningrün (PDR_{ICG}) aus dem Blut dient als indirekter Marker für die Leberperfusion und damit auch für die Perfusion des Splanchnikusgebietes. Indocyaningrün ist ein Farbstoff, der durch die Bindung an Plasmalipoproteine im Intravasalraum verbleibt und ausschließlich hepatisch eliminiert werden kann. Mit zunehmender Perfusion der Leber kann mehr Farbstoff eliminiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass in der Kontrollgruppe zu allen Messzeitpunkten, abgesehen vom Baseline- Wert M1, die PDR_{ICG} niedriger lag als in den Verumgruppen. Sehr eindrücklich ist dabei der Effekt beider Katecholamine zu M2: hier halten die Vera die Perfusion gegenüber der Baseline stabil, während unter Placebo die Perfusion kontinuierlich abfällt. Der Einbruch in allen 3 Kurven zu M3 spiegelt die einheitlichen Bedingungen der Perfusion unter HLM wider: hier wird der systemische Blutdruck niedriger gehalten und die körpereigenen Regulationsmechanismen der Perfusion sind eingeschränkt. Entsprechend steigen mit M4 nach Beendigung der EKZ in allen 3 Gruppen die Werte wieder an. Interessant ist, dass unter den Katecholaminen die Ausgangswerte wieder erreicht werden und zu M5 (Dopamin) und M6 (Dopexamin) signifikant höher sind als in der Placebogruppe. Dies ist umso bemerkenswerter, als die Placebopatienten signifikant häufiger Adrenalin zur Anhebung des CI auf über $2,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ erhielten.

Geht man von einer physiologischen Regulation der Leberperfusion aus, wäre bei zwischenzeitlich kritischer Perfusionssituation unter HLM zu erwarten, dass im Rahmen der Reperfusion / Luxusperfusion mindestens der Ausgangswert wieder einreguliert wird. Die Patienten in der Placebogruppe vermögen diese Regulation offenbar nicht zu bewerkstelligen. Als alternative Interpretation ist auch denkbar, dass mit Beendigung der HLM- Zeit die Leber genau die Perfusion wieder einreguliert, die für sie erforderlich ist. Die höheren Werte unter den Katecholaminen wären dann Ausdruck einer gesteigerten Stoffwechsellage oder einer unphysiologischen Überregulation und -perfusion der Leber.

Sharpe und Kollegen haben in einer mit dieser Studie vergleichbaren Untersuchung 30 Patienten 6 Stunden nach einer Operation unter Einsatz der HLM mit Dopamin ($4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) oder Dopexamin (1 bzw. $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) untersucht. Der Leberblutfluss war, gemessen mit ICG-Densitometrie in der Dopamingruppe 76% und in der Dopexamingruppe

38% höher als unter Placebo. Als wesentlicher Unterschied zu unserer Arbeit wurde hier eine systemische Wirkung der Katecholamine in Kauf genommen [Sharpe et al. 1999].

Bei 10 Patienten mit Sepsis wurde Dopexamin in steigender Dosierung bis maximal $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ eingesetzt. Der Cardiac Index stieg an, verbunden mit einer dosisabhängigen Steigerung der PDR_{ICG} . Allerdings fiel die PDR_{ICG} nach Beendigung der Dopexamininfusion signifikant ab [Smithies et al. 1994]. Die Vergleichbarkeit mit unseren Daten ist hier wegen der unterschiedlichen Dosierung und der bereits bestehenden Sepsis der Patienten limitiert.

Birnbaum konnte eine Steigerung der PDR_{ICG} unter Dopexamin ($0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) bei septischen Patienten zeigen. Auch in dieser Studie wurde das Volumen anhand von ITBVI und ZVD konstant gehalten [Birnbaum et al. 2003]. Bei kritisch kranken Patienten ist die Extraktionsfraktion von ICG erheblich eingeschränkt und mit einer starken Streuung der Werte behaftet [Keiding 1987]. Bach et al. [Bach et al. 1999] zeigten bei 34 Patienten, dass Dopexamin ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) unter Ruhebedingungen nach EKZ die Splanchnikusperfusion, gemessen anhand der ICG- Extraktion über einen Lebervenenkatheter, steigert. Das Ergebnis deckt sich mit unseren Beobachtungen für die Dopexamingruppe.

Die Arbeitsgruppe von Maynard et al. konnte für Dopexamin ($1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)⁸ einen signifikanten Anstieg der PDR_{ICG} - und übrigens auch des mukosalen pH- Wertes - verzeichnen. Dopamin hingegen hatte keinen Effekt auf die PDR_{ICG} [Maynard et al. 1995].

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die untersuchten Katecholamine den Abfall der Plasmadisappearance- Rate von ICG nach Operation unter Anwendung der EKZ verhindert haben. Vor dem Hintergrund des ausgeglichenen Volumenmanagements muss den Katecholaminen ein positiver Effekt auf die Perfusion des Splanchnikusgebietes zugeschrieben werden.

⁸ In der Originalarbeit wird die Dosierung durchgehend mit $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$ angegeben. Diese Dosierung erscheint unrealistisch hoch, so dass wir von einer fehlerhaften Angabe ausgehen, zumal Maynard et al. eine low- dose- Gabe vorgesehen hatten. Wir vermuten, dass eine Dosierung von $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$ gemeint ist.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die niedrig dosierte Infusion der Katecholamine Dopamin und Dopexamin gegenüber einer Kontrollgruppe einen günstigen Einfluss auf die Perfusion des Hepato-Splanchnikusgebietes unter einer kardiochirurgischen Operation mit Verwendung der Herz- Lungen- Maschine hat. Hintergrund für diese Studie war die Beobachtung, dass unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation eine Minderperfusion des Hepato-Splanchnikusgebietes entstehen kann. Diese liefert einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung einer systemischen inflammatorischen Reaktion, aus der sich eine Sepsis entwickeln kann.

Um den Einfluss der Katecholamine auf die Splanchnikusperfusion zu vergleichen, wurden 34 Patienten in einer dreiarmligen, geblindeten und randomisierten Studie untersucht. Zielgrößen waren die Plasmadisappearance- Rate von Indocyaningrün (PDR_{ICG}) als indirekter Marker der Leberperfusion und -funktion und des ΔpCO_2 , das als Differenz zwischen arteriellem pCO_2 der Blutgasanalyse und tonometrisch ermitteltem pCO_2 der Magenmukosa errechnet wurde.

Die Studie wurde unter Konstanthaltung des Volumenstatus (Zielgröße ITBVI $> 800 \text{ ml/m}^2$) durchgeführt. Messungen der Zielgrößen fanden zu 6 definierten Zeitpunkten unmittelbar vor, während und nach der extrakorporalen Zirkulation bis zum ersten postoperativen Tag statt.

Als Antwort auf die eingangs gestellten Fragen konnten in dieser Arbeit folgende Ergebnisse erzielt werden:

1. Die Zielparameter ΔpCO_2 und PDR_{ICG} sind grundsätzlich durch die Gabe von Dopamin oder Dopexamin beeinflussbar. Bei den in dieser Studie gewählten niedrigen Dosierungen der Katecholamine, bei denen eine systemische Wirkung auf Herzzeitvolumen und mittleren arteriellen Druck ausbleiben sollte, waren die Auswirkungen auf die Zielparameter diskret. Die Interpretierbarkeit

der Ergebnisse ist dadurch eingeschränkt, dass im perioperativen Verlauf bei keiner der drei Gruppen ein kritischer Abfall der PDR_{ICG} eindeutig nachweisbar war. Tonometrisch waren als Indiz für eine Perfusionsverschlechterung pathologische Werte unter Dopexamingabe gemessen worden.

Ein stabilisierender Effekt der beiden Katecholamine auf die systemische Hämodynamik zeigt sich in der Tatsache, dass unter Placebo signifikant häufiger Adrenalin zur Korrektur des Cardiac Index eingesetzt werden musste.

2. Die Wirkung der beiden Katecholamine auf die Zielgrößen war unterschiedlich. Dies spiegelte sich darin wider, dass bei ΔpCO_2 zwar keine signifikante Verbesserung der Perfusion im Gruppenvergleich erreicht wurde, aber dennoch unter Dopamin eine verminderte Streuung der Werte für die Perfusion der Magenmukosa zu beobachten war. Man könnte spekulieren, dass Dopamin eventuell kurzzeitige Minderperfusionsen der Magenmukosa verhindern konnte, die tonometrisch aufgrund der Wahl der Messintervalle nicht erfasst wurden.

Für die PDR_{ICG} ließ sich feststellen, dass unter Placebo die Eliminationsrate perioperativ abgefallen war, und auch nach der Operation die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden. Für beide Katecholamine zeigte sich nach der Operation eine signifikante Verbesserung der Perfusion im Hepato-Splanchnikusgebiet gegenüber Placebo. Unter den Katecholaminen wurden die Ausgangswerte zügig nach Beendigung der EKZ wieder erreicht.

3. Somit unterschieden sich die Katecholamine hinsichtlich des Wirkprofils und der Nebenwirkungen. Unter Dopexamingabe traten signifikant häufiger Komplikationen wie behandlungsbedürftige Tachykardien und kardiale Ischämien auf.

Als Schlussfolgerungen lassen sich festhalten, dass der prophylaktische Einsatz des stark β -mimetischen Katecholamins Dopexamin die Leberfunktion günstig beeinflussen kann - möglicherweise über eine Steigerung des HZV -, aber auch β -mimetisch vermittelte Nebenwirkungen hat. Der Einsatz von Dopamin hat tendenziell die günstigere Wirkung auf die metabolische Situation der Magenschleimhaut. Die subtile Aufrechterhaltung des Volumenstatus und der globalen Hämodynamik allein kann vermutlich von vornherein die kritische Minderperfusion im Splanchnikusgebiet vermeiden.

7. Literatur

1. Bach F, Silomon M, Grundmann U, Stürner J, Graeter T, Larsen R: Splanchnikusperfusion unter Dopexamin bei kardiochirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1999; 48: 713-717
2. Baue AE: The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 55: 822-829
3. Bauer M: "Early goal-directed therapy" der Sepsis. *Anaesthesist* 2003; 52: 16-19
4. Bennet ED: Importance of regional perfusion in high-risk surgical patients. *Clinical Intensive Care* 1995; 6 (Suppl. 5): 39-41
5. Berendes E, Möllhoff T, Van Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC, Weyand M, Loick HM: Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84: 950-957
6. Birnbaum J, Lehmann C, Taymoorian K, Krausch D, Wauer H, Gründling M, Spies C, Kox WJ: Einfluss von Dopexamin und Iloprost auf die Plasma-Disappearance-Rate von Indozyaningrün bei Patienten im septischen Schock. *Anaesthesist* 2003, 52: 1014-1019
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655

8. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Journal of Intensive Care Medicine* 2000; 26: 64-74

9. Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RFT: Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high risk patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 1787-1793

10. Cook DJ: Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 88: 1254-1271

11. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 1714-1720

12. Creteur J, De Backer D, Vincent JL: Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Critical Care Medicine* 1999; 27: 2480-2484

13. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259

14. Fiddian-Green RG, Baker S: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: Comparison with other monitoring. *Critical Care Medicine* 1987; 15: 153-156

15. Forst H: Maximierung des O₂-Transports beim kritisch Kranken *Anaesthesist* 1997; 46: 46-52

16. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Akademischer Verlag. 1998

17. Friedel N, Wenzel R, Matheis G, Kuppe H, Bittner H, Filcek S, Hetzer R: Haemodynamic effects of different doses of dopexamine hydrochloride in low cardiac output states following cardiac surgery. *European Heart Journal* 1992; 13: 1271-1276

18. Gardebäck M, Settergren G, Brodin LA, Jorfeldt L, Galuska D, Ekberg K, Wahren J: Splanchnic blood flow and oxygen uptake during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002; 16: 308-315

19. Hachenberg T, Gründling M: Die akute Insuffizienz der intestinalen Barriere - Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesiologie und Reanimation* 1999; 24: 4-12

20. Haisjackl M, Germann R, Hasibeder W, Schwarz B, Salak N, Pajk W, Bonatti J, Nussbaumer W, Klima G, Kox W, Mutz N: Mucosal tissue oxygenation of the porcine jejunum during normothermic cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82: 738-745

21. Hall RI, Smith MS, Rucker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 766-782

22. Hamilton MA, Mythen MG: Gastric tonometry: where do we stand? *Current Opinion in Critical Care* 2001; 7: 122-127

23. Hildebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH. Effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine on microcirculatory blood flow in the

gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 1188-1197

24. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Susla GM, Vincent JL: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of The American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 639-660
25. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J: Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84: 571-577
26. Jakob SM: Splanchnic blood flow in low-flow states. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96: 1129-1138
27. Johnston WE: Improving splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2000; 92: 305-307. Editorial view.
28. Karzai W, Günnicker M, Scharbert G, Vorgrimler-Karzai UM, Priebe HJ: Effects of dopamine on oxygen consumption and gastric mucosal blood flow during cardiopulmonary bypass in humans. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77: 603-606
29. Keiding S: Hepatic clearance and liver blood flow. *Journal of Hepatology* 1987; 4: 393-398
30. Kern H: SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen – Vergleich verschiedener Modelle zur Risikostratifizierung. *Hailitationsschrift*. 2001

- 31.Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T: Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. Critical Care Medicine 1984; 12: 115-116

- 32.Knichwitz G, Rotker J, Möllhoff T, Richter KD, Brüssel T: Continuous intramucosal pCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. Critical Care Medicine 1998; 26: 1550-1557

- 33.Knichwitz G, Van Aken H, Brüssel T: Gastrointestinal monitoring using measurement of intramucosal pCO₂. Anesthesia & Analgesia 1998; 87: 134-142

- 34.Knichwitz G: Kontinuierliche intramukosale pCO₂- Messung: Entwicklung und Stellenwert eines neuen Verfahrens. AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (Suppl. 2) 1998; 33: 78-84

- 35.Kristof AS, Magder S: Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Critical Care Medicine 1999; 27: 1121-1127

- 36.Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M: Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. Annals of Thoracic Surgery 2003; 75: 1558-1564

- 37.Larsen R: Anästhesie. 6. Auflage. Urban & Schwarzenberg Verlag.1999

- 38.Lebuffe G, Robin E, Vallet B: Gastric tonometry. Journal of Intensive Care Medicine 2001; 27: 317-319

39. Lebuffe G, Vallet B, Takala J, Hartstein G, Lamy M, Mythen M, Bakker J, Bennett D, Boyd O, Webb A: A european, multicenter, observational study to assess the value of gastric-to-end tidal pCO₂ difference in predicting postoperative complications. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 99: 166-172
40. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *Journal of Clinical Investigation* 1962; 41: 1169-1179
41. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Journal of Intensive Care Medicine* 1992; 18: 142-147
42. Lundgren O, Haglund U: The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. *Life Sciences* 1978; 23: 1411-1422
43. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract. *Annals of Surgery* 1993; 218: 111-119
44. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995; 108: 1648-1654
45. McNicol L, Andersen LW, Liu G, Doolan L, Baek L: Markers of splanchnic perfusion and intestinal translocation of endotoxins during cardiopulmonary bypass: effects of dopamine and milrinone. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13: 292-298
46. Menasché P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui M: A potential mechanism of vasodilation after warm

- heart surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994;107: 293-299
47. Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y, Matsuoka T, Yokota J: Assessment of effective hepatic blood flow in critically ill patients by noninvasive pulse dye-densitometry. *Surgery Today* 2003; 33: 101-105
48. Müller M, Boldt J, Schindler E, Sticher J, Kelm C, Roth S, Hempelmann G: Effects of low-dose dexmedetomidine on splanchnic oxygenation during major abdominal surgery. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 2389-2393
49. Mythen MG, Webb AR: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Journal of Intensive Care Medicine* 1994; 20: 203-209
50. Mythen MG, Webb AR: Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and costs. *Journal of Intensive Care Medicine* 1994; 20: 99-104
51. Mythen MG, Webb AR: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Archives of Surgery* 1995; 130: 423-429
52. Nöldge-Schomburg GFE, Priebe HJ, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Journal of Intensive Care Medicine* 1996; 22: 795-804
53. Nöldge-Schomburg G, Armbruster K, Geiger K, Zander R: Der Normalwert des intramukosalen CO₂- Partialdruckes (piCO₂). *AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1995; 30: S18-S19

54. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM: Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Annals of Thoracic Surgery* 1994; 57: 1193-1199
55. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE, Khaghani A, Menzies I, Yacoub MH, Taylor KM: Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 55: 1080-1086
56. Ohri SK, Velissaris T: Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. *Perfusion* 2006; 21: 215-223
57. Okano N, Hiraoka H, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Morita T: Hepatosplanchnic oxygenation is better preserved during mild hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001; 48: 1011-1014
58. Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U: Die Messung des Blutvolumens - aktueller Stand. *Anaesthesist* 2001; 50: 562-568
59. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PGM, Hoek FJ, van Deventer SJH, Sturk A, Stoutenbeek CP, Tytgat GNJ, Wildevuur ChRH, Eysman L: Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 187-194
60. Pannen BHJ: New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 94: 1448-1457

61. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002; 21: 232-244
62. Parviainen I, Ruokonen E, Takala J: Dobutamine-induced dissociation between changes in splanchnic blood flow and gastric intramucosal pH after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74: 277-282
63. Picker O, Wietasch G, Scheeren TWL, Arndt JO: Determination of total blood volume by indicator dilution: a comparison of mean transit time and mass conservation principle. *Journal of Intensive Care Medicine* 2001; 27: 767-774
64. Picker, O, Scheeren TWL: Kopplung von Herzzeitvolumen bzw. systemischem O₂-Transport und Metabolismus unter Katecholamintherapie. *AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2001; 36: 90-99
65. Priebe H-J, Nöldge GFE, Armbruster K, Geiger K: Differential effects of dobutamine, dopamine, and noradrenaline on splanchnic haemodynamics and oxygenation in the pig. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 1088-1096
66. Pschyrembel: *Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. De Gruyter Verlag. 1998
67. Pugin J: Bacteremia, sepsis and shock. *Journal of Intensive Care Medicine* 1994; 20: 92-93
68. Rappaport AM: The microcirculatory hepatic unit. *Microvascular Research* 1973; 6: 212-228

69. Rensing H, Bauer M: Multiorganversagen: Mechanismen, klinische Manifestation und Therapiestrategien. *Anaesthesist* 2001; 50: 819-841
70. Renton MC, Snowden CP: Dopexamine and its role in the protection of hepatosplanchnic and renal perfusion in high-risk surgical and critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94: 459-467
71. Reuter DA, Goetz AE: Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist* 2005; 54: 1135-1153
72. Rote Liste 2006. Verlag Rote Liste® Service GmbH.
73. Russell JA: Gastric tonometry: does it work? *Journal of Intensive Care Medicine* 1997; 23: 3-6
74. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 1715-1720
75. Sakka SG, van Hout N: Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Journal of Intensive Care Medicine* 2006; 32: 766-769
76. Scheeren TWL, Schwarte LA, Loer SA, Picker O, Fournell A: Dopexamine but not dopamine increases gastric mucosal oxygenation during mechanical ventilation in dogs. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 881-887
77. Scheeren TWL: Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch bei Inhalationsanästhesien und unter dem Einfluss von Katecholaminen. *AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2000; 35: 214-219

78. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski JP: Tissue-arterial pCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramural pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. American Journal of Critical Care 1996; 11: 51-56
79. Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 25. Auflage. Springer Verlag. 1993. S. 564
80. Schütz W, Anhäupl T, Gauss A: Grundsätze der Katecholamintherapie, Teil 1. AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2000; 35: 67-81
81. Sharpe DAC, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH: Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. Perfusion 1999; 14: 29-36
82. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 1988; 94: 1176-1186
83. Silva E, DeBacker D, Créteur J, Vincent JL: Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. Critical Care Medicine 1998; 26: 1749-1758
84. Sinclair DG, Houldsworth PE, Keogh B, Pepper J, Evans TW: Gastrointestinal permeability following cardiopulmonary bypass: a randomised study comparing the effects of dopamine and dopexamine. Journal of Intensive Care Medicine 1997; 23: 510-516
85. Smith GW, O'Connor SE: An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (Dopexamine hydrochloride). American Journal of Cardiology 1988; 62: 9C-17C

86. Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D: Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine. *Critical Care Medicine* 1994; 22: 789-795
87. Takala J.: Determinants of splanchnic blood flow. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77: 50-58
88. Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DN, Kramer GC: Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995; 110: 819-828
89. Taylor KM: SIRS – The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 1607-1608
90. Thorén A, Elam M, Ricksten SE: Jejunal mucosal perfusion is well maintained during mild hypothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 5-11
91. Thorén A, Jakob SM, Pradl R, Elam M, Ricksten SE, Takala J: Jejunal and gastric mucosal perfusion versus splanchnic blood flow and metabolism: an observational study on postcardiac surgical patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 3649-3654
92. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74: 149-154

93. Vagts DA, Nöldge-Schomburg GFE: Hämodynamisches Monitoring – Überwiegt das Risiko den Nutzen? Risiko und Nutzen des teilkreislaufbezogenen Monitorings zur Überwachung des Splanchnikusgebietes. *Anaesthesiologie und Reanimation* 2001; 26: 96-101
- 94.v. Spiegel T, Hoeft A: Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 1998; 47: 220-228
95. Woolsey CA, Coopersmith CM: Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Current Opinion in Critical Care* 2006; 12: 155-159

8. Anhang

Für ausgewählte Einzelsituation war folgendes Schema vorgesehen:

1. HZV ↓↓, Herzfrequenz ↓↓, Normo- bis Hypotonus
→ Schrittmacherstimulation (möglichst AAI 90/min)
2. HZV ↓↓, Normo- bis Hypotonus, $SVRI \geq 1400 \text{ dy} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$,
Schrittmacherstimulation nicht ausreichend
→ Adrenalin, beginnend mit $0,01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
3. HZV ↓↓, Hypertonus, $SVRI \uparrow\uparrow$
→ Na- Nitroprussid, beginnend mit $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
4. Falls nach diesen Maßnahmen das HZV weiter erniedrigt ist, der
arterielle Blutdruck niedrig normal und $SVRI$ normal bis erhöht ist:
→ Adrenalin, beginnend mit $0,01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
5. HZV ↑↑, $SVRI \downarrow\downarrow\downarrow$ bei nicht ausreichender Diurese, nicht ausreichendem
Perfusionsdruck und/oder EKG-Veränderungen
→ Noradrenalin, beginnend mit $0,01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
6. Füllungsdrücke hoch, HZV ↓↓, Perfusionsdruck normal, Diurese normal
bis niedrig (u.U. EKG-Veränderungen)
→ Na- Nitroprussid $0,25 - 0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
→ 20 mg Furosemid, falls ITBVI und/ oder TBVI ↑↑
7. Normale globale Hämodynamik, Enzym- und/ oder EKG-
Veränderungen
→ Heparin kontinuierlich, Glyceroltrinitrat
8. Perioperativer transmuraler Infarkt → Studienmessungen weiterführen,
Therapie ohne Beschränkungen

9. Thesen

1. Unter einer aortokoronaren Bypass- Operation mit Einsatz der Herz- Lungen- Maschine (HLM) kann es zu einer relativen Minderperfusion im Hepato- Splanchnikusgebiet kommen. Diese wird verursacht durch die anatomischen Verhältnisse und die veränderte Perfusion unter der HLM (niedriger Blutdruck, Fremdfflächenkontakt, Hypothermie, fehlende Pulsatilität) und entgeht dem Routinemonitoring.
2. Durch eine Minderperfusion kann ein systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom (SIRS) ausgelöst werden. Dabei spielen das Trauma der Operation selbst und die Ausschüttung von Mediatoren und Endotoxinen eine Rolle. Schließlich wird die Permeabilität der Darmwand erhöht, es kommt zur Bakteriendiapedese mit der Gefahr einer Sepsis und eines Multiorganversagens.
3. Eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet könnte sich durch die prophylaktische Gabe vasoaktiver Substanzen, z.B. Katecholamine, verhindern lassen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Substanzen sind Dopamin und Dopexamin. Beide wirken in niedriger Dosierung über dopaminerge Rezeptoren vasodilatierend im Splanchnikusgebiet.
4. Eine Minderperfusion des Splanchnikusgebietes ist durch die Parameter ΔpCO_2 (Differenz von arteriellem und im Magen gemessenen pCO_2) und PDR_{ICG} (Plasmadisappearance- Rate von Indocyaningrün) indirekt messbar. Bei einer Minderperfusion fällt die PDR_{ICG} ab, das ΔpCO_2 steigt an.
Niedrig dosiertes Dopamin und Dopexamin verhindern einen Abfall der PDR_{ICG} bzw. einen Anstieg des ΔpCO_2 während der Operation,

ohne dass gleichzeitig eine systemische Katecholaminwirkung nachzuweisen ist.

5. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Katecholaminwirkung ist ein ausgeglichener Volumenstatus, Zielgröße war ein konstanter Intrathorakaler Blutvolumenindex (ITBVI).
6. Das HZV zeigte sich unter Dopexamin zu einem Messzeitpunkt signifikant höher als in den beiden Vergleichsgruppen, so dass ein systemischer Katecholamineffekt nicht sicher auszuschließen war. Der ITBVI unterschied sich zwischen den Gruppen über den gesamten Messzeitraum nicht signifikant. Eine Hypovolämie war somit zu jeder Zeit ausgeschlossen.
7. Die Wirkung der beiden Katecholamine auf die ΔpCO_2 und PDR_{ICG} war unterschiedlich:
 Das ΔpCO_2 änderte sich unter Katecholamingabe gegenüber Placebo nicht.
 Unter beiden Katecholaminen wurde postoperativ ein signifikanter Anstieg der PDR_{ICG} gegenüber Placebo erreicht.
8. Unter Dopexamingabe traten signifikant häufiger Komplikationen wie behandlungsbedürftige Tachykardien und kardiale Ischämien auf.
9. Im Vergleich zu den Katecholamingruppen musste in der Placebogruppe signifikant häufiger das HZV mit Hilfe von Adrenalin gesteigert werden.